



anses

Valeurs sanitaires
de référence

Le chlordécone

Avis révisé de l'Anses
Rapport révisé d'expertise collective

Novembre 2021

CONNAÎTRE, ÉVALUER, PROTÉGER



Le directeur général

Maisons-Alfort, le 29 novembre 2021

AVIS révisé¹ **de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de** **l'alimentation, de l'environnement et du travail**

relatif aux «valeurs sanitaires de références pour le chlordécone»

L'ANSES met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.

L'ANSES contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.

Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part à l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.

Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L.1313-1 du code de la santé publique).

Ses avis sont publiés sur son site internet.

L'ANSES a été saisie le 10 juillet 2018 par la Direction générale de l'alimentation (DGAL), la Direction générale de la santé (DGS) et la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) pour la réalisation de l'expertise suivante : saisine de l'ANSES relative aux valeurs sanitaires de références pour le chlordécone.

Cet avis résume l'expertise menée par l'ANSES sur les valeurs sanitaires de référence (VTR) pour le chlordécone (un schéma en annexe synthétise la démarche et les principaux résultats de cette expertise). Le rapport détaillé de cette évaluation est également disponible et les lecteurs intéressés sont invités à le consulter pour prendre connaissance de l'ensemble du raisonnement scientifique et des éléments pris en compte dans cette évaluation.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

Dans le cadre du plan Chlordécone 3 (2014-2020), l'ANSES et Santé Publique France (SPF) ont été saisies pour réévaluer les risques et les niveaux d'exposition de la population antillaise afin d'adapter les mesures de gestion.

L'ANSES a publié un avis en décembre 2017 relatif à l'actualisation des données d'exposition par voie alimentaire afin d'évaluer les risques des populations antillaises et émettre des recommandations de consommation dans le cadre du projet KANNARI « Santé, nutrition et exposition au chlordécone aux Antilles » (ANSES 2017a).

¹ Annule et remplace l'avis du 11 février 2021. Les modifications apportées sont présentées en annexe 3 de cet avis révisé

Pour formuler cet avis, l'ANSES avait mené une analyse des études scientifiques parues entre 2007 et 2014 (9 études épidémiologiques et 13 études toxicologiques chez l'animal citées en annexe 2 de l'avis du 6 décembre 2017) : elle avait conclu que les études toxicologiques publiées depuis l'établissement des valeurs toxicologiques de référence (VTR) par voie orale en 2003 ne remettaient pas en cause celles-ci.

Deux valeurs toxicologiques de référence (VTR) externes avaient été définies en 2003 par l'AFSSA (AFSSA 2003):

- une VTR chronique de 0,5 µg de chlordécone/kg de poids corporel (pc)/j ;
- une VTR aiguë de 10 µg de chlordécone/kg pc/j.

A la suite de la publication du volet imprégnation de l'étude KANNARI par SPF (Dereumeaux C. 2018) et compte-tenu du contexte - de fortes inquiétudes de la population antillaise au regard des données d'exposition interne² - il est apparu nécessaire aux ministères de tutelle de pouvoir disposer d'une VTR interne³ afin d'interpréter ces données.

Ainsi, dans le cadre de la préparation de la restitution des travaux de SPF et de l'ANSES aux agences régionales de santé, aux préfetures et à leurs services, le 13 juin 2018, ainsi qu'au comité de pilotage du plan Chlordécone, le 20 juin 2018, les deux agences (ANSES et SPF) ont proposé que soit conduite une expertise pluridisciplinaire afin de définir une VTR interne et, à cette occasion, de réexaminer les VTR (externes). Ce travail permettrait à la fois d'assurer la cohérence des valeurs sanitaires de référence utilisées pour interpréter les deux volets de l'étude KANNARI, de les fonder sur une revue de littérature couvrant des périodes identiques, et de prendre en compte les données scientifiques les plus récentes, comme le recours à un modèle pharmacocinétique à base physiologique (PBPK).

À cet égard, la saisine avait rappelé « *l'importance du projet PK-chlor Antilles sur cette question qui permettra de développer un modèle prédictif PBPK afin d'estimer des doses d'exposition externes à partir de doses internes (sang)* ». Ce modèle avait vocation à être mobilisé pour estimer une VTR à partir de données d'exposition interne existantes chez l'Homme.

Dans ce contexte, il est demandé à l'ANSES de mener une expertise afin de proposer une VTR interne et, à cette occasion, de réexaminer les VTR externes, notamment en complétant les analyses antérieures par la prise en compte des nouvelles études épidémiologiques concernant l'exposition interne globale des populations. L'expertise devait porter sur l'ensemble des études épidémiologiques et toxicologiques postérieures à celles considérées dans l'élaboration des VTR publiées en 2003. L'ANSES devra aussi se rapprocher de l'Inserm, chargé de la coordination du projet PK-chlor Antilles et de SPF, notamment pour la définition d'une VTR interne pour le chlordécone.

² Dans cet avis, les données d'imprégnation de l'étude KANNARI correspondant à des mesures de chlordéconémie plasmatique sont considérées comme des données d'exposition interne.

³ Une VTR interne correspond à un niveau de charge corporelle en dessous duquel la probabilité d'apparition d'effets sur la santé est considérée comme négligeable chez l'Homme. Elle est utile lorsque les substances sont persistantes et que leur toxicité dépend de la charge corporelle totale plutôt que de l'exposition à un temps donné. Elle permet de rendre compte des expositions intégrées (voie respiratoire, digestive, cutanée).

Si les VTR devaient être modifiées, il était demandé à l'ANSES de reconsidérer ses précédentes recommandations toujours dans l'objectif de réduction de l'exposition de la population antillaise au chlordécone, en particulier pour les populations les plus exposées ou vulnérables.

Le présent avis porte sur la mise à jour de la VTR chronique externe par voie orale et sur l'établissement d'une VTR chronique interne. Les conclusions à tirer en matière d'adaptation des recommandations, seront élaborées ultérieurement et transmises aux tutelles dans un avis complémentaire.

Selon les informations à disposition, le chlordécone n'est plus fabriqué, ni autorisé en tant que produit phytopharmaceutique depuis de nombreuses années (1993) ; en conséquence, l'exposition aiguë chez l'Homme est très peu probable aujourd'hui. Par conséquent, la VTR aiguë, qui n'a pas été modifiée par l'US Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) dans sa plus récente évaluation du chlordécone (ATSDR 2019, 2020), n'est pas développée dans cet avis.

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

L'expertise a été conduite dans le respect de la norme NF X50-110 « Qualité en expertise - Prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) ».

L'ANSES analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise. Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet de l'ANSES (www.anses.fr).

L'expertise relève du domaine de compétences des comités d'experts spécialisés (CES) « Évaluation des risques physico-chimiques liés aux aliments » (ERCA) et « Valeurs Sanitaires de Référence » (VSR). L'ANSES a confié l'expertise au groupe de travail « Valeurs Sanitaires de Référence Chlordécone » (GT VSR CLD), rattaché au CES ERCA. Ses travaux d'expertise sont ainsi issus d'un collectif d'experts aux compétences complémentaires (voir la composition du GT VSR CLD en annexe 1).

Le GT VSR CLD, constitué de 15 experts (dont deux démissions faute de disponibilité), s'est réuni 14 fois du 26 juin 2019 au 8 décembre 2020. Les travaux d'expertise du GT VSR CLD sont intégrés dans le rapport d'expertise collective « Valeurs de référence du chlordécone ». Au cours de cette expertise, une audition de l'équipe en charge du projet PK-Chlor a été conduite le 18 octobre 2019. Par ailleurs, certaines données des études Timoun et Hibiscus ont été transmises à l'ANSES, par l'Institut de recherche en santé, environnement et travail (IRSET- Inserm U1085), afin d'étudier la corrélation entre les taux de chlordécone dans le sang de cordon et dans le sang maternel. Le Centre de Recherche Analytique et Technologique (CART) de l'université de Liège, responsable des dosages plasmatiques de chlordécone, a transmis au GT VSR CLD les données relatives aux méthodes analytiques

employées. Enfin, le GT a eu recours à une expertise complémentaire sur l'interprétation des tests ASQ par la nomination d'un rapporteur spécialisé en neurotoxicologie.

Les travaux du GT VSR CLD ont été présentés à plusieurs reprises au CES ERCA (4 mars, 9 avril, 13 mai, 4 novembre et 10 décembre 2020) sur les aspects méthodologiques et les divers argumentaires scientifiques et au CES « Valeurs Sanitaires de Référence » (VSR) (19 mars, 14 mai, 23 octobre et 10 décembre 2020) pour consultation. Le rapport d'expertise collective du GT VSR CLD tient compte des observations et des éléments complémentaires transmis par les membres de ces CES, ainsi que des principes du guide d'élaboration de l'ANSES : Valeurs toxicologiques de référence (ANSES 2017b).

Le présent avis s'appuie sur une synthèse du rapport d'expertise du GT VSR CLD et a été validé par le CES ERCA le 06 janvier 2021.

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES ERCA

3.1. Corpus de données

Sur la base d'un corpus de données intégrant les références bibliographiques de la version provisoire du rapport de l'ATSDR intitulé "Toxicological Profile for Mirex and Chlordecone" (ATSDR 2019) et d'une recherche bibliographique complémentaire menée sur ToxLine et Scopus, un tri des publications a été effectué dans le but d'identifier les études toxicologiques et épidémiologiques d'intérêt pour réexaminer les valeurs de référence et définir une VTR interne. A partir des 1 493 références identifiées initialement, un travail de sélection a permis d'identifier 133 références comme étant potentiellement utiles pour l'expertise. Après plusieurs étapes supplémentaires de sélection, 15 articles relatifs à des études toxicologiques et 1 article relatif à une étude épidémiologique ont été retenus *in fine* pour compléter les publications décrites dans le rapport ATSDR (2019) (pour plus de détails consulter le rapport d'évaluation, section 3.1 Identification du corpus de données exploitables).

L'analyse de l'ensemble des données identifiées (rapport ATSDR, 2019 et recherche bibliographique complémentaire) a ainsi conduit à retenir trois études toxicologiques (Gely-Pernot et al. 2018, Larson et al. 1979, Legoff et al. 2019) et dix études épidémiologiques (Boucher et al. 2013, Brureau et al. 2019, Cordier et al. 2015, Costet et al. 2015, Dallaire et al. 2012, Emeville et al. 2013, Hervé et al. 2016, Kadhel et al. 2014, Multigner et al. 2010, Saunders et al. 2014) en vue du réexamen de la VTR externe et l'établissement d'une VTR interne. Ils ont été relus à l'aide d'une fiche de lecture adaptée du modèle proposé par l'OHAT (OHAT 2019).

3.2. Révision de la VTR chronique externe

Le tableau ci-dessous (Tableau 1) résume les principales caractéristiques des VTR orales chroniques du chlordécone retenues dans le passé par l'AFSSA et deux organismes internationaux (pour plus de détails consulter le rapport d'évaluation, section 3.4.1 Recensement des VTR chroniques externes). Ces VTR s'échelonnent entre 0,3 et 0,9 µg/kg pc/j. Elles s'appuient toutes sur les effets rénaux (glomérulosclérose) observés par Larson *et al.* (Larson et al. 1979) (étude détaillée dans le rapport en section 3.3.1- Examen des publications toxicologiques retenues) sur des rats Wistar après administration quotidienne

(pendant 2 ans) dans leur régime alimentaire de chlordécone (6 doses différentes allant de 1 à 80 ppm). Les doses critiques (point de départ – POD) considérées par ces organismes sont soit un NOAEL de 1 ppm, soit une BMD_{10L95} de 80 µg/kg pc/j. En général, les facteurs d'incertitude (UF) appliqués sont de 100, excepté pour l'US-EPA qui a appliqué un facteur plus élevé de 300 (IRIS 2009).

Tableau 1 : Synthèse des VTR chroniques existantes

Organisme		AFSSA (AFSSA 2003, 2008)	US EPA (EPA 2009)	ATSDR (Faroon et al. 1995) & (ATSDR 2019)	ATSDR (ATSDR 2020)
Année		2003, revue en 2008	2009	1995, 2019 draft	2020
VTR	Dénomination	VTR chronique	RfD	MRL	MRL
	Valeur	0,5 µg/kg pc/j	0,3 µg/kg pc/j	0,5 µg/kg pc/j*	0,9 µg/kg pc/j*
Effet critique		Effets rénaux			
Espèce		Rat			
Exposition	Voie	Orale (régime alimentaire)			
	Durée	2 ans			
Dose critique LOAEL/NOAEL ou BMDL		NOAEL 1 ppm (et LOAEL 5 ppm)			
		NOAEL = 0,05 mg/kg pc/j	NOAEL = 0,05 mg/kg pc/j BMD ₁₀ = 0,12 mg/kg pc/j BMD _{10L95} = 0,08 mg/kg pc/j	NOAEL = 0,05 mg/kg pc/j LOAEL = 0,25 mg/kg pc/j	NOAEL = 0,089 mg/kg pc/j LOAEL = 0,45 mg/kg pc/j
Ajustement temporel		/	/	/	/
Ajustement allométrique		/	/	/	/
Facteurs d'incertitude		100 UF _A = 10 UF _H = 10	300 UF _A = 10 UF _H = 10 UF _D = 3	100 UF _A = 10 UF _H = 10	100 UF _A = 10 UF _H = 10
Étude(s) source(s)		Larson <i>et al.</i> (1979)			

* La conversion en mg/kg pc/j pour la construction de la VTR est réalisée par défaut sur la base des approches recommandées par l'EFSA (EFSA 2012). Cependant, dans sa mise à jour de 2020 (ATSDR 2020), l'ATSDR a utilisé les recommandations de l'US-EPA pour convertir des concentrations de ppm en mg/kg pc/j (EPA 1988).

3.2.1. Choix de l'effet critique, de l'étude clé et de la dose critique (POD)

Considérant que le chlordécone n'est pas une substance génotoxique (pour plus de détails consulter le rapport d'évaluation, section 3.2.2 Toxicité du chlordécone), l'approche retenue se fonde sur la présence d'un seuil de toxicité.

En l'absence de modèle toxicocinétique humain (PBPK), les données épidémiologiques disponibles n'ont pas pu être exploitées pour construire une VTR chronique externe (pour plus de détails consulter le rapport d'évaluation, section 3.4.2.1 Choix de l'effet critique, de l'étude clé et de la dose critique (POD)).

A l'issue du tri bibliographique mené pour ce travail, les effets apparaissant aux plus faibles doses chez l'animal sont :

- des effets néphrotoxiques observés chez le rat dans l'étude de Larson *et al.* (1979), déjà retenue comme étude clé par les organismes ayant construit des VTR (LOAEL = 0,25 mg/kg pc/j ; NOAEL = 0,05 mg/kg pc/j)⁴,
- des effets reprotoxiques mis en évidence chez la souris dans une étude récente de Legoff *et al.* (Legoff et al. 2019) à la seule dose étudiée de 0,1 mg/kg pc/j.

Pour plus de détails sur les autres effets observés chez l'animal, consulter le rapport d'évaluation, section 3.2 Profil toxicologique.

L'étude de Legoff et al. (2019) (détaillée dans le rapport en section 3.3.1- Examen des publications toxicologiques retenues) apporte des éléments nouveaux s'ajoutant au corpus de données existant :

- Cette étude montre l'existence d'un effet physiologique néfaste, un retard de l'âge de la puberté dans la descendance femelle exposée *in utero* au chlordécone. Elle associe aussi des données mécanistiques qui montrent non seulement une altération de la fonction ovarienne mais expliquent aussi le retard dans l'âge de la puberté.
- La dose de 0,1 mg/kg pc/j, testée par Legoff *et al.* (2019) chez la souris, a été choisie car elle se situe entre le NOAEL (0,05 mg/kg pc/j) et le LOAEL (0,25 mg/kg pc/j) relatifs aux effets néphrotoxiques rapportés dans l'étude de Larson *et al.* (1979). Legoff *et al.* observent une altération fonctionnelle du système de reproduction femelle à cette dose, ce qui permet d'affiner le LOAEL du chlordécone. Par ailleurs, cela implique aussi que le NOAEL reprotoxique se situerait en deçà de la dose de 0,1 mg/kg pc/j.
- Bien que cette étude n'ait pas été configurée pour dériver une VTR, les critères d'évaluation considérés dans cette étude (comme celui relatif à la puberté) figurent parmi ceux pris en compte par l'OCDE pour l'étude de la reprotoxicité. Ainsi, cette étude peut être prise en compte pour mettre à jour la VTR du chlordécone.
- Cette étude confirme les effets reprotoxiques rapportés dans le rapport ATSDR mais qui étaient identifiés chez la souris et le rat à des doses plus élevées (0,6-1,8 mg/kg pc/j). Elle permet donc de mieux situer les niveaux d'action du chlordécone dans l'induction de la reprotoxicité.
- Une deuxième étude détaillée dans le rapport (Gely-Pernot *et al.* 2018) montre une action néfaste du chlordécone sur différents paramètres liés à la fonction testiculaire chez la souris, avec un effet transgénérationnel (F1 et F3). Elle va ainsi dans le sens d'un possible effet toxique du chlordécone sur la reproduction suggéré par l'étude de Legoff *et al.* (2019).
- Le chlordécone, classé comme perturbateur endocrinien (PE) de catégorie IV (effets PE démontrés *in vitro* sur cellules humaines) dans la classification DEDuCT (*Database of Endocrine Disrupting Chemicals and their Toxicity Profiles*)⁵, a été récemment reclassé en catégorie II (effets PE démontrés *in vivo* chez le rongeur et *in vitro* sur cellules humaines) sur la base de la publication de Legoff *et al.* (2019).

⁴ La conversion des concentrations de chlordécone dans la nourriture, exprimées en ppm, en mg/kg pc/j pour la construction de la VTR est réalisée par l'ANSES sur la base des approches par défaut recommandées par l'EFSA (EFSA, 2012)

⁵ DEDuCT : <https://cb.imsc.res.in/deduct/>

Compte tenu de l'analyse critique des études de Larson et al. (1979) et de Legoff et al. (2019) (détaillée dans le rapport en section 3.3.1- Examen des publications toxicologiques retenues), il a été convenu que les travaux de Larson et al. (1979) constituaient la base la plus robuste pour établir un POD et dériver une VTR chronique externe (étude de très bonne qualité avec une large gamme de doses et beaucoup d'animaux, effet rénal le plus sensible, étude configurée pour construction de VTR). Toutefois, l'étude de Legoff et al. (2019) apporte des éléments nouveaux permettant de réexaminer la valeur de la VTR retenue par l'AFSSA en 2008 de 0,5 µg/kg pc/j dérivée des effets critiques rénaux (Larson et al. 1979).

L'étude de Larson *et al.* (1979) a été retenue comme étude clé, avec comme POD un NOAEL de 0,05 mg de chlordécone/kg pc/j (effets néphrotoxiques).

Les données relatives aux effets néphrotoxiques du chlordécone sur les rats, publiées dans l'étude de Larson *et al.* (1979), ont été utilisées pour modéliser une relation dose-réponse. Néanmoins, la modélisation n'a pas permis d'aboutir à une relation dose-réponse qui permettrait de dériver avec robustesse une BMD ou une BMDL, notamment dû à un manque de puissance lié au faible nombre d'individus aux plus fortes doses. Aussi, il a été considéré que les données relatives aux effets néphrotoxiques rapportés dans l'étude de Larson *et al.* (1979) ne permettaient d'identifier qu'un NOAEL et non de construire une BMD/BMDL.

3.2.2. Application d'un ajustement allométrique au POD pour dériver une nouvelle VTR chronique externe pour le chlordécone

Pour réduire la valeur de l'incertitude sur la variabilité inter-espèces, un ajustement allométrique a été réalisé suivant les préconisations publiées par l'ANSES (ANSES, 2017b). Une dose équivalente humaine (HED = Human Equivalent Dose) a été calculée à l'aide de l'équation suivante :

$$Dose\ équivalente\ Humaine = Dose\ animale \times \left(\frac{Poids\ animal}{Poids\ Homme} \right)^{1/4}$$

Avec Poids_{homme} = 70 kg

Poids_{animal} = 300 g. En fin d'étude (semaine 104), les animaux présentaient une perte de poids importante sans explication claire. Ainsi, le GT a décidé d'utiliser le poids moyen des femelles à 78 semaines (les femelles montrant un retard de croissance à des doses plus faibles que chez les rats mâles).

Soit une dose critique **NOAEL_{HED} = 0,013 mg/kg/j**

3.2.3. Choix des facteurs d'incertitude

Le calcul de la VTR à partir du NOAEL_{HED} a été effectué à l'aide des facteurs d'incertitude suivants (ANSES 2017b) (pour plus de détails consulter le rapport d'évaluation, section 3.4.2.3 Choix des facteurs d'incertitude) :

- Variabilité inter-espèces (UF_A) : 2,5
- Variabilité interindividuelle (UF_H) : 10

- Transposition subchronique à chronique (UFs) : 1
- Utilisation d'un NOAEL (UF_{B/L}) : 1
- Insuffisance des données (UF_D) : 3

Dans l'établissement de la VTR chronique externe pour le chlordécone, il a été considéré qu'il existerait chez la souris un effet reprotoxique plus sensible que les effets liés à une toxicité générale rapportés chez le rat. Il existe ainsi une incertitude sur l'effet critique.

En l'état actuel des connaissances, le principe de pondérer la VTR existante au moyen d'un facteur d'incertitude (UF_D) qui rend compte d'un potentiel reprotoxique (Gely-Pernot et al. 2018, Legoff et al. 2019) à une dose inférieure à la LOAEL de l'étude de Larson *et al.* (1979) a été retenu. Un UF_D de 3 constitue une valeur qui permettrait de faire preuve d'une prudence raisonnable. Un facteur inférieur à 3 a été jugé insuffisant pour rendre compte des préoccupations résultant d'un potentiel reprotoxique. Cependant, un facteur supérieur à 3 a été jugé trop conservateur car les conséquences des anomalies épigénétiques, génétiques et développementales enregistrées dans l'étude de Legoff *et al.*, (2019) mériteraient d'être explorées dans des conditions d'essais standardisés.

Le choix de cet UF_D est en accord avec une approche similaire choisie par l'ATSDR pour le Mirex, évalué parallèlement au chlordécone en 2019 (ATSDR 2019). Etant des dérivés hautement chlorés du cyclopentadiène, le Mirex et le chlordécone sont des substances structurellement similaires. L'ATSDR (2019, 2020) a utilisé un facteur 3 (Modifying factor) pour prendre en compte la toxicité développementale du Mirex et l'a ajouté aux facteurs d'incertitude inter-(10) et intra-espèce (10) appliqués pour dériver un MRL (minimum risk level) chronique du NOAEL correspondant aux lésions hépatiques.

Un facteur d'incertitude global de 75 a donc été utilisé pour la construction de la VTR chronique externe.

3.2.4. Proposition de VTR chronique externe pour le chlordécone et niveau de confiance associé

$$VTR = \frac{NOAEL_{HED}}{UF_A \cdot UF_H \cdot UF_D} = \frac{0.013}{2.5 \times 10 \times 3} = 0,17 \text{ } \mu\text{g/kg pc/j}$$

Le CES ERCA propose une VTR chronique externe de 0,17 µg de chlordécone/kg poids corporel/jour en considérant les données récentes relatives aux effets potentiels sur la reproduction.

Le niveau de confiance global de cette VTR chronique externe a été estimé en se fondant sur différents critères, tels que mentionnés dans le guide méthodologique ANSES (ANSES 2017b) à savoir : la nature et la qualité du corpus de données, le choix de l'effet critique et le mode d'action, de l'étude clé et de la dose critique (pour plus de détails consulter le rapport d'évaluation, section 3.4.2.4 Proposition de VTR externe chronique et niveau de confiance).

Un niveau de confiance global « moyen » a été attribué à cette VTR chronique externe de 0,17 µg de chlordécone/kg pc/jour, en fonction des trois niveaux de confiance possibles (faible, moyen ou fort) proposés par l'ANSES (2017b).

3.3. Établissement d'une VTR chronique interne

Pour rappel, la VTR interne est considérée comme une valeur permettant d'évaluer le risque à l'échelle de la population ; elle ne se substitue pas à un seuil de dépistage individuel.

La VTR chronique interne pour le chlordécone a été établie à partir de la mesure du chlordécone dans le plasma car les études épidémiologiques disponibles pour l'évaluation des effets sur la santé d'une exposition à de faibles doses de chlordécone, s'appuient sur des dosages plasmatiques obtenus à partir de sang adulte ou de cordon. Le dosage du chlordécone dans le sang ou le plasma est un bon indicateur d'une exposition récente et passée, sans pour autant refléter une exposition très ancienne.

Deux approches ont été suivies de façon indépendante pour l'établissement de la VTR chronique interne à seuil :

- i) à partir de données expérimentales chez l'animal,
- ii) à partir de données épidémiologiques chez l'Homme.

Ces deux approches sont schématisées dans la figure ci-dessous (Figure 1).

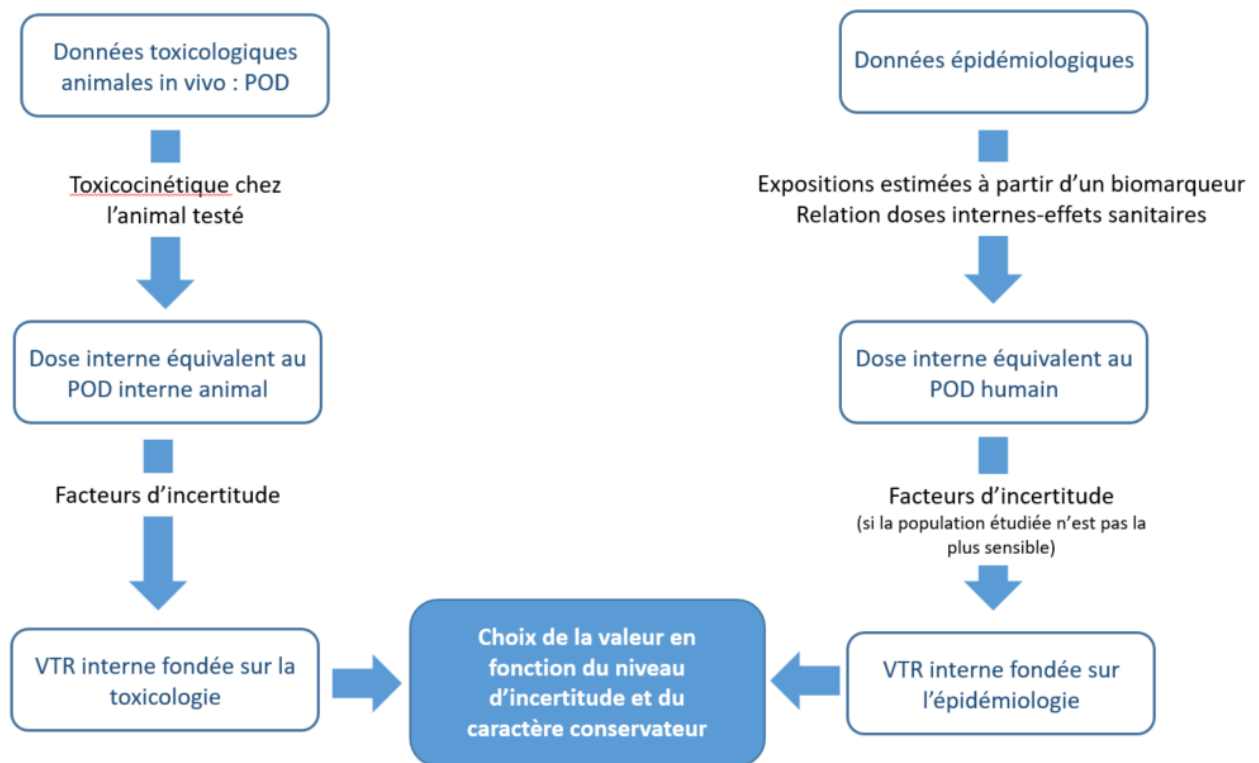


Figure 1: Synthèse des 2 approches suivies pour l'établissement de la VTR interne du chlordécone

3.3.1. Proposition d'une VTR chronique interne à partir des données toxicologiques chez l'animal

Les données toxicologiques ont été exploitées en suivant l'approche « Biomonitoring équivalent (BE) », décrite par Hays *et al.* (Hays *et al.* 2008) et schématisée par la figure ci-dessous (Figure 2).

En l'absence de modèle toxicocinétique humain (PBPK) disponible, l'approche (voie 2 sur la Figure 2) a consisté à transformer, grâce à un modèle toxicocinétique développé chez le rat, le NOAEL de 50 µg/kg pc/j identifié dans l'étude de Larson *et al.* (1979), en une dose critique plasmatique chez le rat. Cette dose a ensuite été convertie en une VTR interne (chez l'homme) par l'intermédiaire de facteurs tenant compte des incertitudes résiduelles.

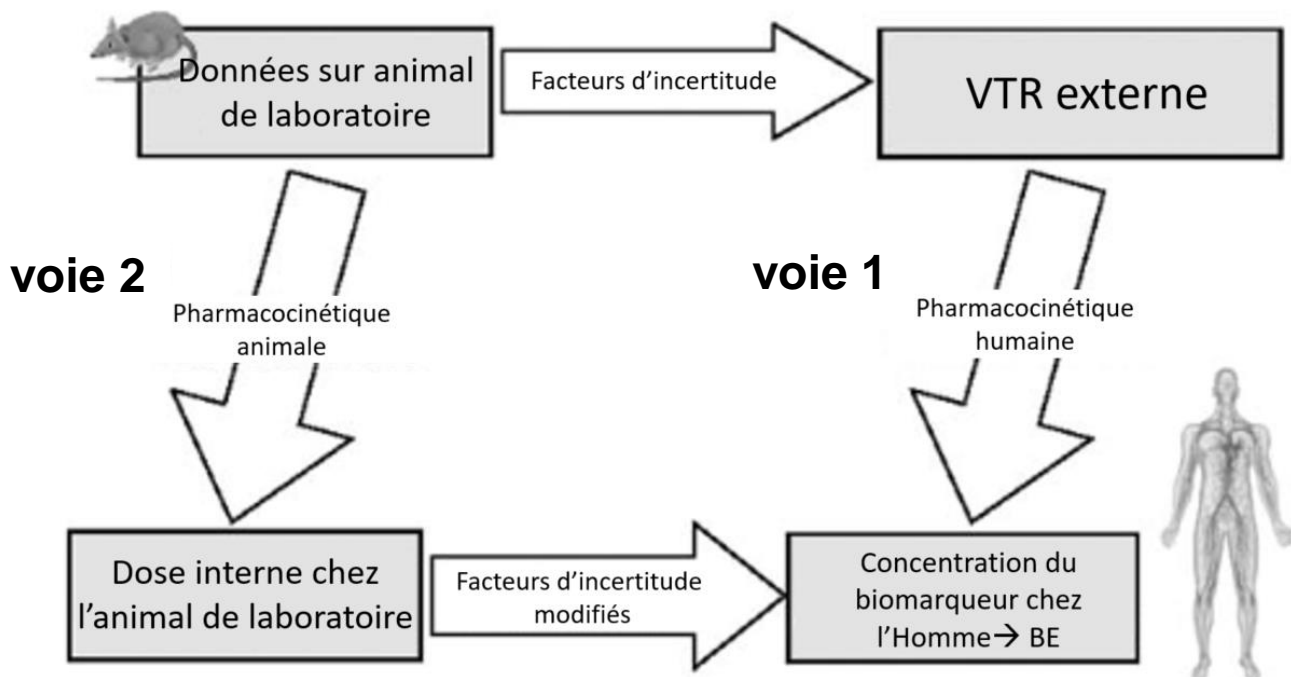


Figure 2: Approches visant l'obtention de BE selon la publication de Hays *et al.* 2008

En se fondant sur les travaux de Belfiore *et al.* (Belfiore *et al.* 2007) un modèle PBPK du chlordécone a été recodé et adapté pour réaliser les simulations nécessaires. Avec ce modèle PBPK du chlordécone, l'exposition animale à partir du point de départ toxicologique identifié (50 µg/kg pc/j) (Larson *et al.* 1979) a été reproduite afin de simuler la chlordéconémie associée.

Les premiers signes de protéinurie apparaissant chez le rat à l'âge de 6 mois dans l'étude de Larson *et al.* (1979), la concentration sanguine de chlordécone chez le rat à cet âge (35 µg/L de sang) a été considérée comme correspondant à la concentration interne critique. Cette concentration sanguine correspond à une concentration plasmatique de 41 µg de chlordécone/L en considérant un facteur de conversion de 1,18 décrit par Bungay *et al.* (Bungay, Dedrick, and Matthews 1979).

La détermination de la VTR interne à partir de la chlordéconémie critique chez le rat a été effectuée à l'aide des facteurs d'incertitude suivants (ANSES 2017b) (pour plus de détails

consulter le rapport d'évaluation, section 3.5.2.2 Étape 2 : transposition à l'Homme de la dose interne critique chez le rat et proposition d'une VTR interne) :

- Variabilité inter-espèces ($UF_A = UF_{A-TK} + UF_{A-TD}$) : 10
- Variabilité interindividuelle (UF_H) : 3,16
- Transposition subchronique à chronique (UF_S) : 1
- Utilisation d'un NOAEL ($UF_{B/L}$) : 1
- Insuffisance de données (UF_D) : 3

Le POD considéré est identique à celui retenu pour l'établissement de la VTR chronique externe, le NOAEL de 50 µg/kg pc/j identifié dans l'étude de Larson et al. (1979). Dans la même logique, il a été considéré un **UF_D de 3**, pour tenir compte de données insuffisantes en lien avec les possibles effets reprotoxiques du chlordécone.

Ainsi, un facteur d'incertitude global de 95 (3,16x10x3) a été appliqué à cette valeur critique interne chez le rat.

$$\text{VTR chronique interne} = \frac{\text{POD animal interne}}{UF_A \cdot UF_H \cdot UF_D} = \frac{41}{10 \cdot 3,16 \cdot 3} = 0,43 \text{ µg/L de plasma humain}$$

En l'état actuel des connaissances et selon l'approche consistant à déterminer un $BE_{\text{POD_ANIMAL}}$, la VTR chronique interne définie pour le chlordécone serait de 0,43 µg/L de plasma humain. Un niveau de confiance global « moyen » a été attribué à cette valeur, en fonction des trois niveaux de confiance possibles (faible, moyen ou fort) proposés par l'ANSES.

3.3.2. Proposition d'une VTR chronique interne à partir des données épidémiologiques

Pour évaluer la pertinence des études épidémiologiques disponibles pour l'établissement d'une VTR interne, les recommandations établies dans le guide de construction des VTR (ANSES 2017b) ont été suivies. L'évaluation des études épidémiologiques a ainsi considéré plusieurs paramètres :

- (i) la prise en compte des facteurs de confusion, d'interaction et des biais ;
- (ii) la mesure des expositions ;
- (iii) le choix de l'effet analysé ;
- (iv) la puissance ;
- (v) le lien causal existant ou suspecté entre l'exposition et l'effet.

De façon générale, les données épidémiologiques sont des données d'observation. Il n'y a donc pas de schéma expérimental pour fixer une distribution des doses étudiées comme cela peut être fait en toxicologie. Les résultats des enquêtes épidémiologiques, exprimés en Odds ratios (OR) (ou en différences) permettent, néanmoins, de déduire des valeurs seuils d'exposition au-delà desquelles les OR (ou différences) deviennent statistiquement significatifs par rapport à des classements en catégories (intervalles).

Dans le cas où des doses internes de chlordécone chez l'homme seraient disponibles (comme c'est le cas avec les études épidémiologiques identifiées) la VTR interne pourrait être directement dérivée des données de l'étude, à la condition qu'un NOAEL ou un LOAEL puisse être estimé à partir des OR ou des différences par rapport à une catégorie de référence.

Pour le chlordécone, la démarche a été de partir des tableaux de résultats des articles qui quantifient les effets sur le paramètre de santé étudié, dans chaque catégorie d'exposition, par des OR ou des différences par rapport à la catégorie de référence qui correspond le plus souvent aux dosages indétectables (inférieurs à la valeur limite de détection). La dernière catégorie d'exposition dans laquelle l'effet (OR ou différence)⁶ est non statistiquement significatif a été considérée comme correspondant au NOAEL de l'effet. De la même façon, la première catégorie dans laquelle l'effet était significatif a été considérée correspondant au LOAEL de l'effet (pour plus de détails consulter le rapport d'évaluation, section 3.5.3.1 Méthode générale pour déterminer les NOAEL/LOAEL et choix du paramètre de santé).

L'importance de l'effet retenu en termes de santé publique a aussi été prise en compte, de même que la possibilité d'exprimer les résultats de façon la plus "compréhensible" possible. Par exemple, il paraît préférable d'exprimer un même résultat en « augmentation du taux de prématurité » plutôt qu'en « variation en jours de la durée moyenne de la grossesse ».

Trois études épidémiologiques (Emeville *et al.* 2013) (Saunders *et al.* 2014) (Hervé *et al.* 2016), parmi les 10 études identifiées dans la recherche bibliographique, n'ont pas permis de déterminer un NOAEL ou un LOAEL suivant l'approche détaillée plus haut. Il s'agit principalement d'études ne montrant pas d'association entre l'exposition au chlordécone et la santé, ou une association non monotone (en forme de U par exemple), ou d'études suggérant que la santé des sujets exposés est meilleure que celle des non exposés.

A partir des résultats des 7 autres études épidémiologiques, les NOAEL/LOAEL, exprimés en concentration de chlordécone dans le plasma ($\mu\text{g/L}$), ont été déterminés selon l'effet (paramètre de santé) étudié. Lorsqu'un même article s'est intéressé à plusieurs effets, celui qui conduisait au NOAEL le plus faible a été retenu.

Les résultats de cette approche appliquée aux études épidémiologiques retenues sont résumés dans le tableau ci-dessous (Tableau 2).

Tableau 2: NOAEL et LOAEL, exprimés en concentrations plasmatiques, déduits des études épidémiologiques retenues

Paramètre de Santé	Matrice prélevée pour le dosage de chlordécone	NOAEL (en $\mu\text{g/L}$)	LOAEL (en $\mu\text{g/L}$)	Remarques	Référence
Santé des femmes enceintes					
Durée de gestation et prématurité	sang	0,29-0,51	0,52-0,97		(Kadhel <i>et al.</i> 2014)
Santé des enfants					

⁶ De façon générale, il a été retenu les relations ajustées (OR ou différence).

Paramètre de Santé	Matrice prélevée pour le dosage de chlordécone	NOAEL (en µg/L)	LOAEL (en µg/L)	Remarques	Référence
IMC	sang du cordon	0,06-0,31	0,31	garçons à 3 mois et filles à 8 mois	(Costet et al. 2015)
TSH	sang du cordon	-	0,06-0,31	à 3 mois	(Cordier et al. 2015)
Fagan test of infant intelligence (novelty preference)	sang du cordon	0,06-0,31	0,31	à 7 mois	(Dallaire et al. 2012)
score de motricité fine (ASQ)	sang du cordon	0,06-0,24	> 0,24	à 18 mois	(Boucher et al. 2013)
Cancer de la prostate					
Cancer de la prostate	sang	0,52-1,02	>1,03	pas d'association chez les moins de 60 ans	(Multigner et al. 2010) <i>Données analytiques révisées (Emeville et al. 2015)</i>
Récidive du cancer de la prostate	sang	0,38-0,68	≥ 0,69	chez des sujets avec prostatectomie après un premier cancer	(Brureau et al. 2019)

Pour l'interprétation des résultats, un certain nombre d'éléments discriminants ont été pris en compte pour retenir ou écarter les études épidémiologiques qui serviraient à l'établissement d'une VTR interne, notamment l'impossibilité d'interpréter vis-à-vis des populations adultes, les données provenant du sang de cordon (pour plus de détails consulter le rapport d'évaluation, section 3.5.3.2 Détermination des NOAEL et LOAEL à partir des études épidémiologiques retenues).

A l'issue de ces interprétations, l'effet du chlordécone sur la durée de la grossesse décrit par Kadhel *et al.* (2014) a été retenu comme le plus pertinent. En effet, la prématurité reste la principale cause d'hospitalisation des femmes enceintes et de mortalité infantile. De plus, la prématurité peut être à l'origine de complications neurologiques et pulmonaires sévères pouvant mener à un handicap lourd chez l'adulte. Enfin, bien que le tableau ci-dessus mentionne d'autres événements de santé importants, et dans l'optique de suivre l'approche la plus protectrice, le GT note qu'une VTR définie sur la base de cet effet de prématurité permettrait notamment de couvrir les effets en lien avec le cancer de la prostate.

Malgré quelques questionnements méthodologiques (représentativité d'un prélèvement en fin de grossesse des niveaux d'exposition de la mère avant et pendant la grossesse, causalité de l'association entre l'exposition au chlordécone et l'issue de la grossesse et un possible surajustement), les valeurs seuils retenues à partir de l'étude de Kadhel *et al.* (2014) sont :

- NOAEL : 0,29-0,51 µg de chlordécone/L de plasma

- LOAEL : 0,52-0,97 µg de chlordécone/L de plasma

Ces valeurs seuils sont données sous forme d'intervalles car c'est ainsi que l'analyse des données épidémiologiques a été conduite. Cette catégorisation de l'exposition fait l'hypothèse que les effets sur la santé sont identiques pour toutes les valeurs d'exposition d'un même intervalle. Par conséquent, si une seule valeur doit être donnée pour l'intervalle, l'usage est de prendre la valeur centrale.

Les valeurs finales retenues sont ainsi :

- NOAEL : 0,40 µg de chlordécone/L de plasma
- LOAEL : 0,75 µg de chlordécone/L de plasma

Par ailleurs, les données de l'Enquête Nationale Périnatale (ENP) de 2010 (Blondel and Kermarrec 2011) ont permis d'exprimer en taux de prématurité les résultats obtenus sur la durée de grossesse par Kadhel et al., (2014). Le taux de prématurité dans l'ENP pour la Guadeloupe, la Guyane et la Réunion étant de 13,7%, il est très proche de celui rapporté par Kadhel et al (2014). Il a donc été possible d'estimer qu'une diminution de 0,23 semaine de gestation (observable au NOAEL, Tableau 2) correspondrait à une augmentation de 2,1% du taux de prématurité, soit une augmentation de 1,15 de ce taux. Une diminution de 0,6 semaine de gestation (observable au LOAEL, Tableau 2) correspondrait à une augmentation de 5,5% du taux de prématurité, soit une augmentation de 1,4 de ce taux.

L'application d'un facteur d'incertitude supplémentaire au NOAEL identifié à partir de l'étude de Kadhel et al. (2014) n'a pas été jugé nécessaire.

Les considérations méthodologiques prises en compte pour ne pas appliquer un facteur d'incertitude supplémentaire au NOAEL sus-cité ont été :

- le NOAEL retenu ayant été obtenu à partir d'une étude épidémiologique réalisée sur une population considérée comme sensible (femmes enceintes) issue de la population d'intérêt.
- l'effet considéré correspondant au NOAEL le plus bas qu'il a été possible de déterminer parmi les études épidémiologiques examinées dans cet avis (cf. tableau).

En l'absence d'éléments infirmant cette hypothèse, la sensibilité de la population des femmes enceintes est considérée au moins équivalente à celle de la population infantile.

En l'état actuel des connaissances et selon l'approche consistant à déterminer un couple NOAEL/LOAEL à partir des seules données épidémiologiques disponibles, la VTR chronique interne définie pour le chlordécone est de 0,40 µg/L de plasma humain. Un niveau de confiance global « moyen-fort » a été attribué à cette valeur, en fonction des trois niveaux de confiance possibles (faible, moyen ou fort) proposés par l'ANSES (2017b).

3.4. Conclusion sur la détermination de la VTR chronique interne

Deux approches ont été suivies parallèlement et de manière indépendante pour l'établissement d'une VTR chronique interne. Les deux approches sont convergentes et aboutissent à des valeurs très proches :

- Une valeur de 0,43 µg de chlordécone/L de plasma a été obtenue par l'approche « Biomonitoring Equivalent » à partir de données toxicologiques et cinétiques décrites chez les rongeurs et se rapportant à un effet rénal, avec une incertitude quant à l'apparition d'effets reprotoxiques à ce niveau de doses. Cette VTR est associée à un niveau de confiance moyen.
- Une valeur de 0,40 µg de chlordécone/L de plasma a été obtenue à partir de données épidémiologiques et se rapportant à la reproduction (diminution de la durée de la grossesse). Cette VTR est associée à un niveau de confiance moyen-fort.

L'approche par « Biomonitoring Equivalent » permet d'assurer que la valeur de la VTR obtenue à partir des données épidémiologiques est aussi protectrice vis-à-vis d'autres effets systémiques et qu'elle est donc applicable à l'ensemble de la population.

Ces valeurs sont compatibles avec les performances des techniques analytiques actuelles.

Une VTR chronique interne de 0,40 µg de chlordécone /L de plasma est proposée pour évaluer le risque chronique d'une population exposée au chlordécone. Le niveau de confiance associé à cette VTR est moyen- fort.

3.5. Conclusions du CES ERCA

Sur la base d'une recherche bibliographique réalisée en juillet 2019 et en l'absence d'un modèle PBPK humain exploitable :

- la VTR chronique externe du chlordécone est abaissée à 0,17 µg/kg pc/j, compte tenu des résultats de deux études toxicologiques récentes suggérant des effets reprotoxiques attribuables au chlordécone.
- une VTR chronique interne du chlordécone est définie à 0,40 µg/L de plasma, fondée sur les données épidémiologiques humaines (exploitables) est proposée.

Ces VTR sont applicables à l'ensemble de la population générale.

Type de VTR	Effet critique (étude clé)	Concentration critique	UF	VTR
VTR chronique externe	glomérulosclérose Larson <i>et al.</i> (1979) : rats Wistar , exposition par voie alimentaire jusqu'à 2 ans	NOAEL = 0,05 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹ • Aucun ajustement temporel • Ajustement allométrique NOAEL _{ADJ HED} = 0.013 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	300	0,17 µg.kg⁻¹.j⁻¹
			UF _A : 10 UF _H : 10 UF _{L/B} : 1 UF _S : 1 UF _D : 3	Niveau de confiance : moyen

VTR chronique interne	glomérulosclérose Larson <i>et al.</i> (1979) : rats Wistar , exposition par voie alimentaire jusqu'à 2 ans	NOAEL = 0,05 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹ • Aucun ajustement temporel • Aucun ajustement allométrique • Modélisation PBPK-rat Dose interne critique chez le rat : 41 µg/L	95 UF _A : 10 UF _H : 3,16 UF _{L/B} : 1 UF _S : 1 UF _D : 3	0,43 µg/L de plasma	0,40 µg/L de plasma Niveau de confiance : moyen-fort
	Diminution de la durée de la grossesse (augmentation taux de prématurité) Kadhel <i>et al.</i> (2014): Femmes enceintes	NOAEL : 0,29 – 0,51 µg/L • Aucun ajustement temporel • Aucun ajustement allométrique	1 UF _A : 1 UF _H : 1 UF _{L/B} : 1 UF _S : 1	0,40 µg/L de plasma Niveau de confiance : moyen-fort	

Par ailleurs, il est recommandé :

- La réalisation d'une étude animale de reprotoxicité selon un protocole standardisé exploitant les observations de Legoff (2019) et Gely-Pernot (2018) et permettant d'établir la relation dose-effet couvrant les faibles doses.
- De réévaluer les VTR proposées (interne et externe) à partir d'un modèle toxicocinétique chez l'homme lorsque celui-ci sera disponible.
- L'étude de la relation entre les effets observés chez les enfants et les taux sanguins de la mère à l'accouchement (les taux de chlordécone dans le sang de cordon n'étant pas exploitables, dans les études actuellement disponibles, pour la construction d'une VTR interne).
- De rechercher chez l'homme la plausibilité d'un effet rénal du chlordécone, par exemple en intégrant des paramètres rénaux dans les études épidémiologiques, en cours ou futures, ou en développant des études mécanistiques adaptées.
- La prise en compte dans les études épidémiologiques de la co-exposition à d'autres contaminants lorsque ces données existent (notamment l'étude de Kadhel *et al.*, 2014).
- De clarifier la prise en compte des données censurées dans les études épidémiologiques en distinguant les cas de figure des données inférieures à la LOD et celles inférieures à la LOQ.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail endosse les conclusions et recommandations du CES ERCA sur la base des travaux réalisés par le GT « valeurs sanitaires de référence du chlordécone ».

L'Anses indique que la VTR chronique externe par voie orale a été révisée afin de tenir compte de recherches récentes et fixée à 0,17 µg/kg pc/j, une valeur plus faible que la valeur utilisée jusqu'à présent (0,5 µg/kg pc/j). Cet abaissement résulte de la prise en compte d'effets reprotoxiques du chlordécone observés sur modèles animaux.

S'agissant de la VTR chronique interne retenue de 0,40 µg/L de plasma, l'Anses rappelle qu'elle a été établie dans le cadre d'une approche populationnelle, c'est à dire qu'elle vise à définir un niveau d'exposition interne (qu'on peut également dénommer charge corporelle), en dessous duquel il est considéré que la probabilité d'apparition d'effets néfastes pour la santé est négligeable chez l'Homme pour l'ensemble de la population. Ainsi, elle permet d'appuyer des prises de décisions de santé publique à l'échelle d'une population.

L'Anses précise qu'une VTR interne chronique n'a pas vocation à être utilisée directement dans le cadre d'une prise en charge individuelle. En effet, elle ne prend en compte ni la variabilité de réponse individuelle à une exposition, ni la diversité des scénarios d'expositions qui peuvent conduire à une même valeur de chlordéconémie⁷. Aussi, des travaux complémentaires sont nécessaires pour définir, à partir du résultat de cette expertise, la manière dont cette VTR sera utilisée dans une perspective de suivi individuel.

De plus, l'Anses observe que les VTR chroniques interne et externe pour le chlordécone ont été établies sur le fondement des connaissances disponibles jusqu'à la finalisation de cette expertise. Aussi, l'Agence recommande de compléter ce corpus des données par différents travaux de recherche chez l'animal et/ou chez l'Homme mentionnés dans les recommandations de cet avis, afin de consolider les valeurs proposées pour les VTR chroniques interne et externe.

L'Anses note par ailleurs que la proposition de VTR interne, fondée sur des études épidémiologiques, a considéré l'effet relatif au cancer de la prostate parmi d'autres effets adverses. L'effet retenu pour l'établissement de cette VTR interne, une diminution de la durée de la grossesse, a été jugé plus sensible que le cancer de la prostate. L'Agence indique à ce sujet que la question de la relation causale est approfondie par ailleurs (expertise collective Inserm et expertise de l'Anses préalable à l'élaboration d'un tableau de maladie professionnelle relatif à l'exposition aux pesticides pour le cancer de la prostate).

Enfin, à la lumière de ces nouvelles valeurs repères et compte tenu des connaissances sur les expositions des populations antillaises au chlordécone apportées notamment par l'étude

⁷ Une mesure plasmatique de chlordécone est majoritairement le reflet d'une exposition relativement récente (la demi-vie plasmatique étant comprise entre deux mois et six mois). Ainsi, une consommation récente et ponctuelle d'un plat de denrées à concentration élevée en chlordécone peut conduire au même résultat qu'une consommation régulière de denrées à concentration plus basse. De ce fait, une valeur individuelle mesurée ne devrait pas être interprétée sans un échange sur les habitudes de vie.

Kannari, l'Anses recommande d'ores et déjà de poursuivre les efforts pour réduire ces expositions. Pour accompagner ces efforts, l'Agence va engager une mise à jour de l'évaluation des risques associés à l'exposition au chlordécone par voie orale, conduites en 2017 dans le but de formuler des recommandations adaptées. L'Anses a également démarré, avec le soutien de la Direction générale de la santé, une nouvelle étude qui permettra de préciser les niveaux d'exposition par l'alimentation, notamment en lien avec les modes de préparation et de cuisson, en vue d'identifier des moyens de les faire baisser plus avant.

Dr Roger Genet

MOTS-CLES

Chlordécone, Valeur toxicologique de référence, toxicologie, épidémiologie
Chlordecone, Toxicological reference value, toxicology, epidemiology

BIBLIOGRAPHIE

- AFSSA. 2003. Avis relatif à l'évaluation des risques liés à la consommation de denrées alimentaires contaminées par la chlordécone en Martinique et en Guadeloupe. Agence française de sécurité sanitaire des aliments.
- AFSSA. 2008. Avis relatif à la nécessité d'établir des recommandations particulières sur l'allaitement maternel au vu des bénéfices et des risques d'exposition au chlordécone pour les nourrissons martiniquais et guadeloupéens (saisine n° 2007-SA-0350). Agence française de sécurité sanitaire des aliments.
- ANSES. 2017a. Exposition des consommateurs des Antilles au chlordécone, résultats de l'étude Kannari. Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail.
- ANSES. 2017b. Valeurs toxicologiques de référence : Guide d'élaboration de l'Anses. Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail.
- ATSDR. 2019. Toxicological Profile for Mirex and Chlordecone. US Agency for Toxic Substances and Disease Registry.
- ATSDR. 2020. Toxicological Profile for Mirex and Chlordecone. In *Final report*. US Agency for Toxic Substances and Disease Registry.
- Belfiore, C. J., R. S. H. Yang, L. S. Chubb, M. Lohitnavy, O. S. Lohitnavy, and M. E. Andersen. 2007. "Hepatic sequestration of chlordecone and hexafluoroacetone evaluated by pharmacokinetic modeling." *Toxicology* 234 (1-2):59-72. doi: 10.1016/j.tox.2007.02.002.
- Blondel, B., and M. Kermarrec. 2011. Enquête Nationale Périnatale 2010. Les naissances en 2010 et leur évolution en 2003.
- Boucher, O., M. N. Simard, G. Muckle, F. Rouget, P. Kadhel, H. Bataille, V. Chajès, R. Dallaire, C. Monfort, J. P. Thomé, L. Multigner, and S. Cordier. 2013. "Exposure to an organochlorine pesticide (chlordecone) and development of 18-month-old infants." *NeuroToxicology* 35 (1):162-168. doi: 10.1016/j.neuro.2013.01.007.
- Brureau, L., E. Emeville, C. Helissey, J. P. Thome, L. Multigner, and P. Blanchet. 2019. "Endocrine disrupting-chemicals and biochemical recurrence of prostate cancer after prostatectomy: A cohort study in Guadeloupe (French West Indies)." *International Journal of Cancer*. doi: 10.1002/ijc.32287.
- Bungay, P. M., R. L. Dedrick, and H. B. Matthews. 1979. "Pharmacokinetics of halogenated hydrocarbons." *Ann N Y Acad Sci* 320:257-70.
- Cordier, S., E. Bouquet, C. Warembourg, C. Massart, F. Rouget, P. Kadhel, H. Bataille, C. Monfort, O. Boucher, G. Muckle, and L. Multigner. 2015. "Perinatal exposure to chlordecone, thyroid hormone status and neurodevelopment in infants: The Timoun cohort study in Guadeloupe (French West Indies)." *Environmental Research* 138:271-278. doi: 10.1016/j.envres.2015.02.021.
- Costet, N., F. Pelé, E. Comets, F. Rouget, C. Monfort, F. Bodeau-Livinec, E. M. Linganiza, H. Bataille, P. Kadhel, L. Multigner, and S. Cordier. 2015. "Perinatal exposure to

- chlordecone and infant growth." *Environmental Research* 142:123-134. doi: 10.1016/j.envres.2015.06.023.
- Dallaire, R., G. Muckle, F. Rouget, P. Kadhel, H. Bataille, L. Guldner, S. Seurin, V. Chajès, C. Monfort, O. Boucher, J. Pierre Thomé, S. W. Jacobson, L. Multigner, and S. Cordier. 2012. "Cognitive, visual, and motor development of 7-month-old Guadeloupean infants exposed to chlordecone." *Environmental Research* 118:79-85. doi: 10.1016/j.envres.2012.07.006.
- Dereumeaux C., Saoudi A. 2018. Imprégnation de la population antillaise par la chlordécone et certains composés organochlorés en 2013-2014 : Étude Kannari. Santé Publique France.
- EFSA. 2012. "Guidance on selected default values to be used by the EFSA Scientific Committee, Scientific Panels and Units in the absence of actual measured data." *EFSA journal* 10 (3):2579.
- Emeville, E., F. Giton, A. Giusti, A. Oliva, J. Fiet, J. P. Thomé, P. Blanchet, and L. Multigner. 2013. "Persistent Organochlorine Pollutants with Endocrine Activity and Blood Steroid Hormone Levels in Middle-Aged Men." *PLoS ONE* 8 (6). doi: 10.1371/journal.pone.0066460.
- Emeville, E., A. Giusti, X. Coumoul, J. P. Thomé, P. Blanchet, and L. Multigner. 2015. "Associations of plasma concentrations of dichlorodiphenyldichloroethylene and polychlorinated biphenyls with prostate cancer: A case-control study in Guadeloupe (French West Indies)." *Environmental Health Perspectives* 123 (4):317-323. doi: 10.1289/ehp.1408407.
- EPA. 1988. Recommendations for and documentation of biological values for use in risk assessment.: U.S. Environmental Protection Agency.
- EPA. 2009. National primary drinking water regulations. U.S. Environmental Protection Agency.
- Faroon, O., S. Kueberuwa, L. Smith, and C. DeRosa. 1995. "ATSDR evaluation of health effects of chemicals. II. Mirex and chlordecone: health effects, toxicokinetics, human exposure, and environmental fate." *Toxicol Ind Health* 11 (6):1-203. doi: 10.1177/074823379501100601.
- Gely-Pernot, A., C. Hao, L. Legoff, L. Multigner, S. C. D'Cruz, C. Kervarrec, B. Jégou, S. Tevosian, and F. Smagulova. 2018. "Gestational exposure to chlordecone promotes transgenerational changes in the murine reproductive system of males." *Scientific Reports* 8 (1). doi: 10.1038/s41598-018-28670-w.
- Hays, Sean M., Lesa L. Aylward, Judy S. LaKind, Michael J. Bartels, Hugh A. Barton, Peter J. Boogaard, Conrad Brunk, Stephen DiZio, Michael Dourson, Daniel A. Goldstein, John Lipscomb, Michael E. Kilpatrick, Daniel Krewski, Kannan Krishnan, Monica Nordberg, Miles Okino, Yu-Mei Tan, Claude Viau, and Janice W. Yager. 2008. "Guidelines for the derivation of Biomonitoring Equivalents: Report from the Biomonitoring Equivalents Expert Workshop." *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 51 (3, Supplement):S4-S15. doi: <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2008.05.004>.
- Hervé, D., N. Costet, P. Kadhel, F. Rouget, C. Monfort, J. P. Thomé, L. Multigner, and S. Cordier. 2016. "Prenatal exposure to chlordecone, gestational weight gain, and birth weight in a Guadeloupean birth cohort." *Environmental Research* 151:436-444. doi: 10.1016/j.envres.2016.08.004.
- IRIS. 2009. Chlordecone (Kepone). Integrated Risk Information System. Chemical assessment summary. U.S. Environmental Protection Agency.
- Kadhel, P., C. Monfort, N. Costet, F. Rouget, J. P. Thomé, L. Multigner, and S. Cordier. 2014. "Chlordecone exposure, length of gestation, and risk of preterm birth." *American Journal of Epidemiology* 179 (5):536-544. doi: 10.1093/aje/kwt313.

- Larson, P. S., J. L. Egle Jr, G. R. Hennigar, R. W. Lane, and J. F. Borzelleca. 1979. "Acute, subchronic, and chronic toxicity of chlordecone." *Toxicology and Applied Pharmacology* 48 (1 PART 1):29-41. doi: 10.1016/S0041-008X(79)80005-8.
- Legoff, L., O. Dali, S. C. D'Cruz, A. Suglia, A. Gely-Pernot, C. Hémerly, P. Y. Kernanec, A. Demmouche, C. Kervarrec, S. Tevosian, L. Multigner, and F. Smagulova. 2019. "Ovarian dysfunction following prenatal exposure to an insecticide, chlordecone, associates with altered epigenetic features." *Epigenetics and Chromatin* 12 (1). doi: 10.1186/s13072-019-0276-7.
- Multigner, L., J. R. Ndong, A. Giusti, M. Romana, H. Delacroix-Maillard, S. Cordier, B. Jégou, J. P. Thome, and P. Blanchet. 2010. "Chlordecone exposure and risk of prostate cancer." *Journal of Clinical Oncology* 28 (21):3457-3462. doi: 10.1200/JCO.2009.27.2153.
- Saunders, L., P. Kadhel, N. Costet, F. Rouget, C. Monfort, J. P. Thomé, L. Guldner, S. Cordier, and L. Multigner. 2014. "Hypertensive disorders of pregnancy and gestational diabetes mellitus among French Caribbean women chronically exposed to chlordecone." *Environment International* 68:171-176. doi: 10.1016/j.envint.2014.03.024.

ANNEXE 1

PREAMBULE : les experts membres de comités d'experts spécialisés, de groupes de travail ou désignés rapporteurs sont tous nommés à titre personnel, *intuitu personae*, et ne représentent pas leur organisme d'appartenance.

GT VALEURS SANITAIRES DE REFERENCES CHLORDECONE (GT VSR CLD)

Président

M. Luc BELZUNCES – Directeur de Recherche et Directeur du Laboratoire de Toxicologie Environnementale à INRAE – Compétences en toxicologie, chimie analytique, évaluation des risques

Membres

M. Aaron BLAIR : Professeur émérite - National Cancer Institute, U.S. National Institutes of Health -Compétences en épidémiologie

Mme Nathalie BONVALLOT : Enseignante chercheure - EHESP, Irset Inserm UMR_S 1085 - Compétences en toxicologie et évaluation des risques sanitaires.

M. Jean BOUYER : Directeur de Recherche - Inserm-Université Paris Saclay – Compétences en épidémiologie

M. Nicolas CHEVALIER : Professeur des universités, praticien hospitalier – Compétences en endocrinologie et en toxicologie clinique

M. Olivier CUSSENOT : Chirurgien des Hôpitaux et Professeur des Universités - Compétences Urologie, Cancérologie, Génétique médicale

Mme Clémence FILLLOL : Responsable d'unité, Direction Santé environnement travail - Santé publique France - Compétences en épidémiologie

M. Sami HADDAD : Professeur titulaire - Université de Montréal – Compétences en toxicocinétique, évaluation des risques, évaluation de l'exposition et modélisation mathématique

M. Michel LAURENTIE : Directeur de Recherche - ANSES Laboratoires de Fougères – Compétence en modélisation mathématique (biocinétique) et statistique

Mme Francesca-Romana MANCINI : Chercheuse – Inserm U1018 Centre de recherche en Epidémiologie et Santé des Populations – Compétences en épidémiologie.

Mme Carmen MESSERLIAN : Professeur d'épidémiologie - Université de Harvard - Compétences en épidémiologie

M. Alain-Claude ROUDOT : Professeur des universités - Compétences en modélisation mathématique

Mme Paule VASSEUR : Professeur émérite - Compétences en toxicologie

M. Claude VIAU (démission le 24 juin 2020) : Professeur associé – Compétences en toxicologie et en hygiène du travail

M. Paolo VINEIS (démission le 15 janvier 2020) : Professeur – Imperial College of London – Compétences en épidémiologie

COMITÉ D'EXPERTS SPÉCIALISÉ

CES « Évaluation des risques physico-chimiques liés aux aliments » (2018-2021)

Président

M. Bruno LE BIZEC - Professeur des universités - Compétences en chimie analytique et évaluation des risques

Vice-présidents

M. Fabrice NESSLANY - Directeur de laboratoire - Compétences en toxicologie

Mme Karine TACK - Responsable de laboratoire - Compétences en chimie analytique

Membres

M. Claude ATGIE - Professeur des universités - Compétences en toxicologie

M. Pierre-Marie BADOT - Professeur des universités - Compétences en transfert des contaminants

Mme Marie-Yasmine BOTTEIN - Chercheur en toxicologie environnementale - Compétences en biotoxines marines

Mme Martine CLAUW - Professeur des universités - Compétences en toxicologie

M. Nicolas DELCOURT - Maître de conférences des universités, pharmacien hospitalier - Compétence en toxicologie clinique

Mme Christine DEMEILLIERS - Maître de conférences des universités - Compétences en toxicologie

M. Erwan ENGEL - Directeur de recherche - Compétences en chimie analytique

M. Jérôme GAY-QUEHEILLARD - Maître de conférences des universités - Compétences en impacts digestifs et métabolisme

M. Petru JITARU - Chef d'unité - Compétences en chimie analytique

Mme Sonia KHIER - Maître de conférences des universités - Compétences en pharmacocinétique

Mme Emilie LANCE - Maître de conférences des universités - Compétences en écotoxicologie et toxines

Mme Caroline LANIER - Maître de conférences des universités - Compétences en environnement

Mme Raphaële LE GARREC - Maître de conférences des universités - Compétences en toxicologie

M. Ludovic LE HEGARAT - Chef d'unité adjoint - Compétences en toxicologie

M. Nicolas LOISEAU - Chargé de recherche - Compétences en biochimie

M. David MAKOWSKI - Directeur de recherche - Compétences en statistiques, modélisation
M. Eric MARCHIONI - Professeur des universités - Compétences en chimie analytique
M. Jean-François MASFARAUD - Maître de conférences des universités - Compétences en transfert des contaminants
M. César MATTEI - Maître de conférences des universités - Compétences en toxicologie
M. Alain-Claude ROUDOT - Professeur des universités - Compétences en modélisation mathématique
M. Yann SIVRY - Maître de conférences des universités - Compétences en transfert des contaminants
Mme Paule VASSEUR - Professeur émérite - Compétences en toxicologie

PARTICIPATION ANSES

Coordination scientifique

M. Julien JEAN- Coordinateur d'expertise scientifique - ANSES
M. Fernando AGUILAR - Coordinateur d'expertise scientifique - ANSES

Contribution scientifique

M. Moez SANAA – Responsable de l'unité Evaluation des Risques liés aux Aliments
M. Jean-Luc VOLATIER – Responsable du Département Méthodologie et Observatoires

Secrétariat administratif

Mme Angélique LAURENT - ANSES

AUDITION DE PERSONNALITES EXTERIEURES

Modélisation PBPK chez l'homme

M. Claude EMOND – Professeur associé - École de santé publique, Université de Montréal - Département de santé environnementale et santé au travail.

CONTRIBUTIONS EXTERIEURES AU COLLECTIF

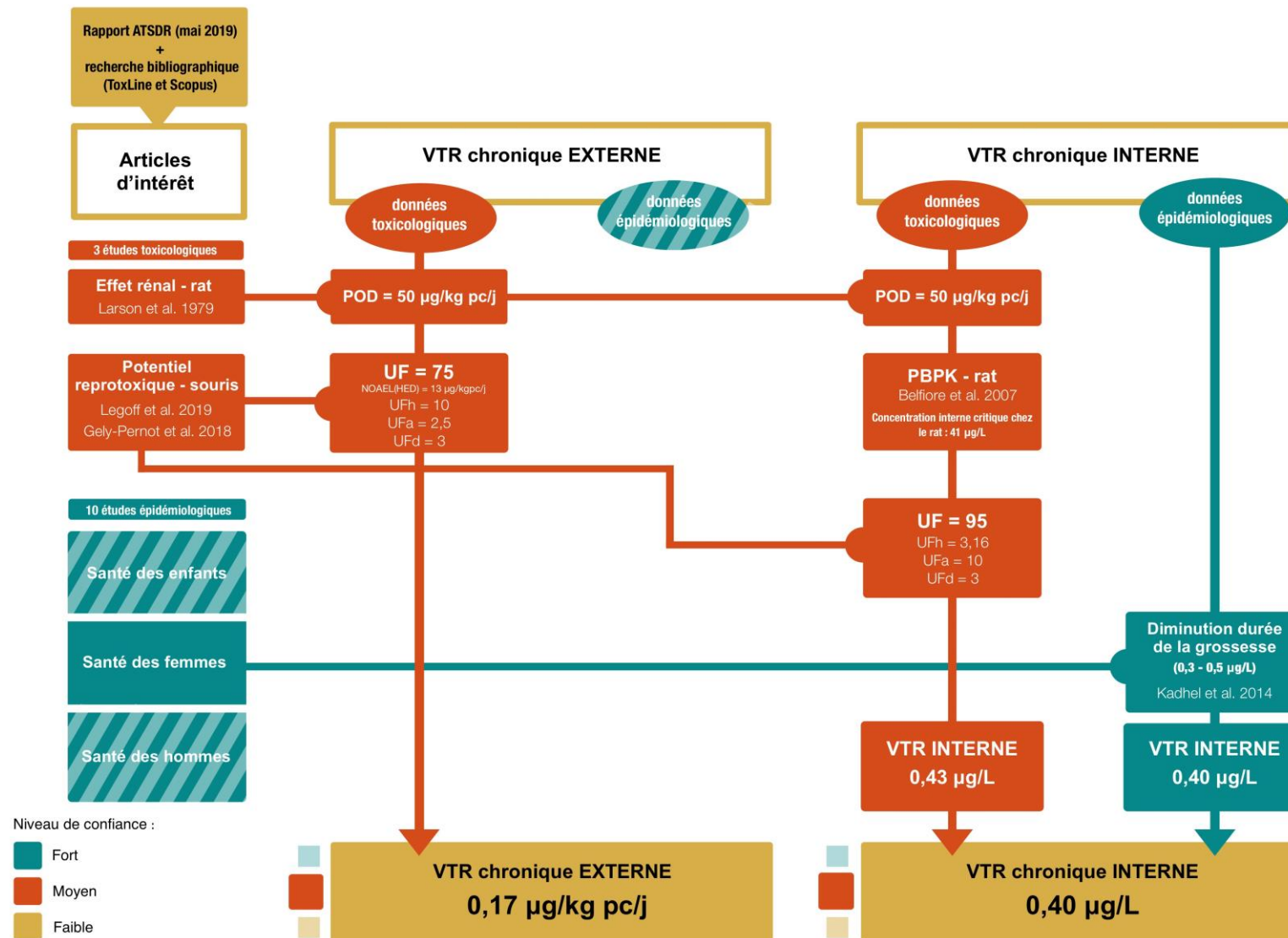
Appui sur l'interprétation des tests ASQ (neurotoxicologie)

M. Henri SCHROEDER – Maître de conférences - Université de Lorraine- Département de Neurosciences et Biologie Animale

Acquisition de données pour étudier la corrélation entre le taux de chlordécone dans le sang de cordon et dans le sang maternel

M. Luc MULTIGNER – Directeur de Recherche INSERM - Institut de recherche en santé, environnement et travail – Equipe « Evaluation des expositions et recherche épidémiologique sur l'environnement, la reproduction et le développement »

ANNEXE 2 : SYNTHÈSE DES ÉTAPES DE CONSTRUCTION DES VTR CHRONIQUES (EXTERNE ET INTERNE)



ANNEXE 3 : MODIFICATIONS APORTEES A L'AVIS DU 11 FEVRIER 2021

Version originale (11 février 2021)	Version révisée
<p>Dans le chapitre « 3.3.2. Proposition d'une VTR chronique interne à partir des données épidémiologiques »</p> <p>Par ailleurs, les données de l'Enquête Nationale Périnatale (ENP) de 2010 (Blondel and Kermarrec 2011) ont permis d'exprimer en taux de prématurité les résultats obtenus sur la durée de grossesse par Kadhel et al., (2014). Le taux de prématurité dans l'ENP pour la Guadeloupe, la Guyane et la Réunion étant de 13,7%, il est très proche de celui rapporté par Kadhel et al (2014). Il a donc été possible d'estimer qu'une diminution de 0,3 semaine de gestation (l'intervalle inférieur de la NOAEL, Tableau 2) correspondrait à une augmentation de 2,8% du taux de prématurité, soit une augmentation de 1,20 de ce taux. Une diminution de 0,5 semaine de gestation (observable pour l'intervalle inférieur de la LOAEL, Tableau 2) correspondrait à une augmentation de 4,6% du taux de prématurité, soit une augmentation de 1,33 de ce taux.</p>	<p>Dans le chapitre « 3.3.2. Proposition d'une VTR chronique interne à partir des données épidémiologiques »</p> <p>Par ailleurs, les données de l'Enquête Nationale Périnatale (ENP) de 2010 (Blondel and Kermarrec 2011) ont permis d'exprimer en taux de prématurité les résultats obtenus sur la durée de grossesse par Kadhel et al., (2014). Le taux de prématurité dans l'ENP pour la Guadeloupe, la Guyane et la Réunion étant de 13,7%, il est très proche de celui rapporté par Kadhel et al (2014). Il a donc été possible d'estimer qu'une diminution de 0,23 semaine de gestation (observable au NOAEL, Tableau 2) correspondrait à une augmentation de 2,1% du taux de prématurité, soit une augmentation de 1,15 de ce taux. Une diminution de 0,6 semaine de gestation (observable au LOAEL, Tableau 2) correspondrait à une augmentation de 5,5% du taux de prématurité, soit une augmentation de 1,4 de ce taux.</p>

Valeurs de Référence du Chlordécone

« Saisine « 2018-SA-0166 »

Rapport d'expertise collective révisé¹

Groupe de travail « *Valeurs de référence Chlordécone* »

[GT VSR CLD]

Décembre 2020 révisé en septembre 2021

¹ Rapport révisé en septembre 2021. Les révisions apparaissent en annexe 6.9 du présent rapport révisé

SOMMAIRE

1	Contexte et objet de la saisine	5
2	Organisation de l'expertise	7
3	Analyse et conclusions du GT VSR Chlordécone	8
3.1	Identification du corpus de données exploitables.....	8
3.2	Profil toxicologique	11
3.2.1	Toxicocinétique.....	11
3.2.2	Toxicité du chlordécone.....	13
3.3	Examen des publications d'intérêt pour la révision de la VTR chronique externe et l'établissement d'une VTR interne.....	18
3.3.1	Examen des publications toxicologiques retenues.....	18
3.3.2	Examen des publications épidémiologiques retenues	20
3.4	Révision de la VTR chronique externe	27
3.4.1	Recensement des VTR chroniques externes.....	27
3.4.2	Proposition d'une nouvelle VTR chronique externe	29
3.4.2.1	Choix de l'effet critique, de l'étude clé et de la dose critique (POD)	29
3.4.2.2	Ajustement allométrique	32
3.4.2.3	Choix des facteurs d'incertitude	32
3.4.2.4	Proposition de VTR externe chronique et niveau de confiance	33
3.5	Établissement d'une VTR interne chronique	34
3.5.1	Considérations générales sur la méthodologie retenue pour l'établissement de la VTR interne	34
3.5.2	Proposition d'une VTR interne à partir des données toxicologiques.....	36
3.5.2.1	Étape 1 : Détermination de la dose interne critique chez le rat.....	38
	Modèle toxicocinétique retenu.....	38
	Paramétrage du modèle PBPK de Belfiore et al. 2007	40
3.5.2.2	Étape 2 : transposition à l'Homme de la dose interne critique chez le rat et proposition d'une VTR interne	42
3.5.2.3	Proposition d'une VTR interne déterminée à partir des données toxicologiques et de son niveau de confiance associé	44
3.5.3	Proposition d'une VTR interne à partir des données épidémiologiques	44
3.5.3.1	Méthode générale pour déterminer les NOAEL/LOAEL et choix du paramètre de santé	44
	Points d'attention sur la méthode pour déterminer les NOAEL et LOAEL :	46
3.5.3.2	Détermination des NOAEL et LOAEL à partir des études épidémiologiques retenues	47
	Santé des femmes enceintes	49
	Santé de l'enfant.....	50
	Santé de l'homme adulte (cancer de la prostate).....	51
	Articles supplémentaires (2020).....	52
3.5.3.3	Choix d'un NOAEL pour la construction d'une VTR	52

3.5.3.4	Application des facteurs d'incertitudes	53
3.5.3.5	Proposition d'une VTR interne déterminée à partir des données épidémiologiques et de son niveau de confiance associé	54
3.5.4	Détermination de la VTR interne	54
3.6	Conclusions du GT	55
4	Remerciements pour la transmission de données	58
5	Références bibliographiques	59
6	Annexes	66
6.1	Annexe : Présentation des intervenants	66
6.2	Annexe : Synthèse des 15 études toxicologiques	69
6.3	Annexe : Synthèse des effets aigus et sub-chroniques du chlordécone (depuis le rapport ATSDR 2019)	79
6.4	Annexe : Grille de lecture des articles épidémiologiques	81
6.5	Annexe : Modifications apportées au modèle PBPK de Belfiore <i>et al.</i> (2007)	110
6.6	Annexe : Ajustement du modèle modifié de Belfiore <i>et al.</i> (2007) avec 3 jeux de données expérimentales d'exposition par voie orale de chlordécone à des rats	113
6.7	Annexe : Détermination des NOAEL et LOAEL à partir des articles épidémiologiques	116
6.7.1	Santé des femmes enceintes	116
6.7.1.1	Durée de gestation, prématurité	116
6.7.2	Santé des enfants	117
6.7.2.1	BMI à 3 et 8 mois	117
6.7.2.2	Score de motricité fine de l'ASQ à 18 mois	118
6.7.2.3	Novelty preference	120
6.7.2.4	TSH à 3 mois	121
6.7.3	Santé de l'homme adulte (cancer de la prostate)	122
6.7.3.1	Cancer de la prostate (Multigner et al, 2010)	123
6.7.3.2	Cancer de la prostate chez les sujets ayant des apparentés atteints du cancer de la prostate (Multigner et al, 2010)	123
6.7.3.3	Cancer de la prostate (Emeville et al., 2015)	124
6.7.3.4	Récidives biochimique de cancer de la prostate après prostatéctomie (Brureau et al, 2020)	126
6.8	Annexe : Reconsidération des performances de la méthode analytique entre 2010 et 2015	127
6.9	Annexe : Synthèse des révisions apportées à la version de décembre 2020	128

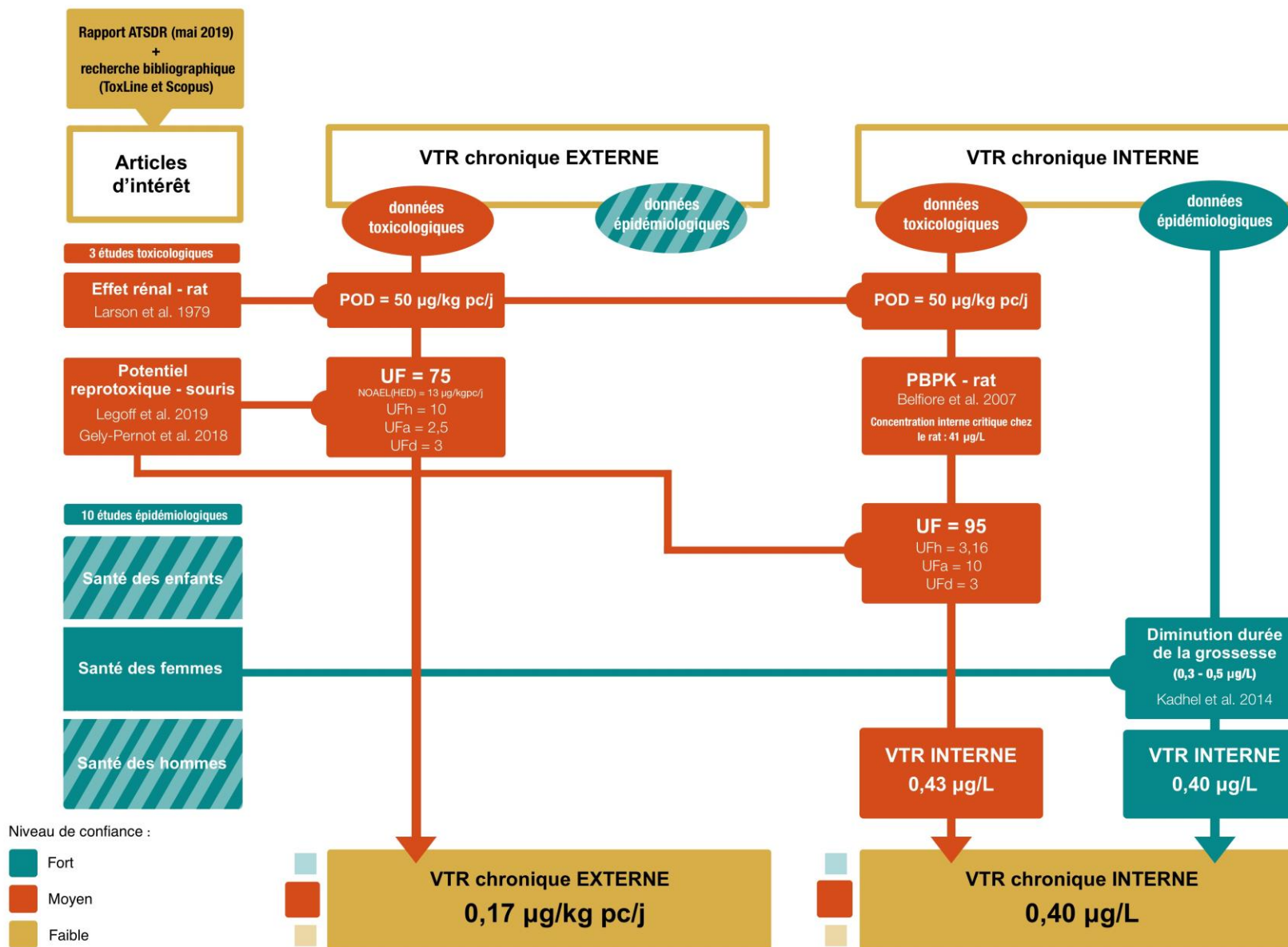


Figure 1 : Synthèse des étapes de construction des VTR chroniques (externe et interne) établies par le GT dans ce rapport

1 Contexte et objet de la saisine

L'ANSES a été saisie le 10 juillet 2018 par la Direction générale de l'alimentation (DGAL), la Direction générale de la santé (DGS) et la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) pour la réalisation de l'expertise suivante : saisine de l'ANSES relative aux valeurs sanitaires de références pour le chlordécone.

Dans le cadre du plan Chlordécone 3 (2014-2020), l'ANSES et Santé Publique France (SPF) ont été mobilisées pour réévaluer les risques et les niveaux d'exposition de la population antillaise afin d'adapter les mesures de gestion.

L'ANSES a publié un avis en décembre 2017 relatif à l'actualisation des données d'exposition par voie alimentaire afin d'évaluer les risques des populations antillaises et émettre des recommandations de consommation dans le cadre du projet KANNARI « Santé, nutrition et exposition au chlordécone aux Antilles » (ANSES 2017a).

Pour formuler cet avis, l'ANSES avait mené une analyse des études scientifiques parues depuis 2007 et jusqu'en 2014 (9 études épidémiologiques et 13 études toxicologiques chez l'animal citées en annexe 2 de l'avis du 6 décembre 2017) : elle avait conclu que les études toxicologiques publiées depuis l'établissement des valeurs toxicologiques de référence (VTR) en 2003 ne remettaient pas en cause celles-ci.

Il est rappelé que 2 valeurs toxicologiques de référence (VTR) externes ont été définies en 2003 (AFSSA 2003):

- une VTR chronique de 0,5 µg/kg de poids corporel/j ;
- une VTR aiguë de 10 µg/kg pc/j.

Par ailleurs, dans le cadre de la publication du volet imprégnation de l'étude KANNARI par SPF et aussi compte-tenu du contexte de fortes inquiétudes de la population antillaise au regard des données d'exposition interne il est apparu nécessaire aux ministères de tutelle de pouvoir disposer d'une VTR interne afin d'interpréter ces données.

Dans le cadre de la préparation de la restitution des travaux de SPF et de l'ANSES aux agences régionales de santé, aux préfetures et à leurs services, le 13 juin 2018, ainsi qu'au comité de pilotage du plan Chlordécone du 20 juin 2018, les deux agences (ANSES et SPF) ont proposé que soit conduite une expertise pluridisciplinaire afin de définir une VTR interne et, à cette occasion, de réexaminer les VTR (externes), permettant à la fois d'assurer la cohérence des valeurs sanitaires de référence utilisées pour interpréter les deux volets de l'étude KANNARI, de les fonder sur une revue de littérature couvrant des périodes identiques, et de prendre en compte les données scientifiques les plus récentes comme le recours à un modèle pharmacocinétique à base physiologique (PBPK). À cet égard, la saisine avait rappelé « l'importance du projet PK-chlor Antilles sur cette question qui permettra de développer un modèle prédictif PBPK afin d'estimer des doses d'exposition externes à partir de doses internes (sang) ». Ce modèle avait vocation à être mobilisé pour estimer une VTR à partir de données d'exposition interne existantes chez l'Homme.

Il est demandé à l'ANSES de mener une expertise afin de définir une VTR interne et, à cette occasion de réexaminer les VTR externes, notamment en complétant les analyses antérieures par la prise en compte des nouvelles études épidémiologiques concernant l'exposition interne globale des populations. L'expertise doit porter sur l'ensemble des études épidémiologiques et toxicologiques postérieures à celles considérées dans l'élaboration des VTR publiées en 2003. L'ANSES devra aussi se rapprocher de l'Inserm chargé de la coordination du projet PK-chlor Antilles. Ce travail sera mené en lien étroit avec SPF, notamment pour la définition d'une VTR interne pour le chlordécone.

Si les VTR devaient être modifiées, il serait demandé à l'ANSES de reconsidérer ses précédentes recommandations toujours dans l'optique de poursuivre l'objectif de réduction de l'exposition de la population antillaise au chlordécone, en particulier pour les populations les plus vulnérables.

Concernant la VTR aiguë, elle n'a pas été modifiée par l'ATSDR dans sa plus récente évaluation du chlordécone (ATSDR 2019, 2020). Le GT note que, selon les informations à disposition, le chlordécone n'est plus fabriqué, ni autorisé en tant que produits phytopharmaceutiques depuis de nombreuses années (1993) ; en conséquence, l'exposition aiguë chez l'Homme est très peu probable aujourd'hui et ne sera pas développée dans ce rapport.

Le présent avis porte sur la mise à jour de la VTR chronique externe et sur l'établissement d'une VTR chronique interne. Les conclusions à tirer en matière d'adaptation des recommandations, seront transmises ultérieurement aux tutelles au travers d'un autre avis.

2 Organisation de l'expertise

L'expertise a été conduite dans le respect de la norme NF X50-110 « Qualité en expertise - Prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) ».

L'ANSES analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise. Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet de l'ANSES (www.anses.fr).

L'expertise relève du domaine de compétences des comités d'experts spécialisés (CES) « Évaluation des risques physico-chimiques liés aux aliments » (ERCA) et « Valeurs Sanitaires de Référence » (VSR). L'ANSES a confié l'expertise au groupe de travail « Valeurs Sanitaires de Référence Chlordécone » (GT VSR CLD), rattaché au CES ERCA. Ses travaux d'expertise sont ainsi issus d'un collectif d'experts aux compétences complémentaires (voir la composition du GT VSR CLD en annexe 6.1).

Le GT VSR CLD, constitué de 15 experts (dont deux démissions faute de disponibilité), s'est réuni 14 fois du 26 juin 2019 au 8 décembre 2020. L'ensemble des travaux d'expertise du GT VSR CLD sont intégrés dans ce rapport « Valeurs de référence du chlordécone ».

Une audition de l'équipe en charge du projet PK-Chlor a été conduite le 18 octobre 2019. Par ailleurs, certaines données des études Timoun et Hibiscus ont été transmises de l'Institut de recherche en santé, environnement et travail (IRSET- Inserm U1085) à l'ANSES afin d'étudier la corrélation entre les taux de chlordécone dans le sang de cordon et dans le sang maternel. Le Centre de Recherche Analytique et Technologique (CART) de l'université de Liège, responsable des dosages plasmatiques de chlordécone, a transmis au GT VSR CLD les données relatives aux méthodes analytiques employées. Enfin, le GT a eu recours à une expertise complémentaire sur l'interprétation des tests ASQ par la nomination d'un rapporteur spécialisé en neurotoxicologie.

Les travaux du GT VSR CLD ont été présentés à plusieurs reprises au CES ERCA (4 mars, 9 avril, 13 mai, 4 novembre et 10 décembre 2020) sur les aspects méthodologiques et les divers argumentaires scientifiques et au CES « Valeurs Sanitaires de Référence » (VSR) (19 mars, 14 mai, 23 octobre et 10 décembre 2020) pour consultation. Le présent rapport tient compte des observations et des éléments complémentaires transmis par les membres de ces CES, ainsi que des principes du guide d'élaboration de l'ANSES : Valeurs toxicologiques de référence (ANSES 2017b). Il a été validé par le CES ERCA le 10 décembre 2020.

Un avis complémentaire qui s'appuie sur ce rapport a été soumis à la validation du CES ERCA le 06 janvier 2021.

3 Analyse et conclusions du GT VSR Chlordécone

3.1 Identification du corpus de données exploitables

En mai 2019, l'ATSDR (US Agency for Toxic Substances and Disease Registry) a publié une version provisoire (ATSDR 2019) de la mise à jour de son rapport "Toxicological Profile for Mirex and Chlordecone" de 1995 (Faroon et al. 1995). La mise à jour a porté sur les chapitres « Health Effects », « Toxicokinetics, susceptible populations, biomarkers, chemical interactions » et « regulations and guidelines ». La recherche bibliographique associée prend en compte la littérature publiée jusqu'en avril 2017.

En octobre 2020, l'ATSDR a publié la version définitive de son rapport (ATSDR 2020) dont la mise à jour bibliographique n'a pas été réexaminée par le GT. Étant donné le calendrier de l'expertise demandée à l'ANSES, le rapport de l'ATSDR 2019 a servi de base bibliographique pour étudier la pertinence de réviser la VTR et construire une VTR interne du chlordécone.

Parallèlement, un travail de mise à jour de la bibliographie scientifique a été réalisé pour s'assurer que des articles d'intérêt n'avaient pas été écartés lors de l'élaboration du rapport ATSDR et identifier des publications d'intérêt qui seraient parues après la finalisation de ce rapport (recherche bibliographique réalisée jusqu'à avril 2017).

Cette recherche bibliographique a consisté à interroger de façon très large, avec une date limite au 2 juillet 2019, les bases de données Scopus et ToxLine, à partir des mots clés « chlordécone » ou « Kepone® » ou le numéro CAS 143-50-0. Ont ainsi été recueillies, 1 248 références à partir de Scopus et 2 337 références sur ToxLine. Sur les 3 585 références identifiées, un premier tri a permis de supprimer 1 602 doublons, résultant en un total de 1 983 références bibliographiques ayant été publiées entre 1962 et 2019.

Le rapport ATSDR a référencé 1 077 publications au total qui concernaient le Mirex (N° CAS : 2385-85-5) et le chlordécone. Lorsque ces 1 077 publications ont été comparées aux 1 983 références identifiées pour le chlordécone dans la présente expertise, il en ressort que 490 références étaient communes aux deux approches et que 587 références étaient exclusivement citées par le rapport ATSDR (qui concerne également le Mirex). Il a donc été décidé d'examiner plus en détail l'ensemble des 1 493 références obtenues exclusivement *via* la recherche sur Scopus et ToxLine et qui n'ont pas été référencées dans le rapport ATSDR. Un travail de sélection a été conduit sur ces 1 493 publications scientifiques dans l'objectif d'identifier uniquement les articles utiles à la demande de révision de la VTR et à l'établissement d'une VTR interne du chlordécone. Ce travail de sélection a été effectué par les membres du GT sur la base des titres et résumés et des critères d'exclusion suivants :

- Des articles dans une langue différente de l'anglais ou du français,
- Des courtes communications scientifiques,
- Des revues de synthèse,
- Des références sans résumé, des résumés sans article
- Des chapitres de livres,
- Des thématiques analytiques²,
- Des thématiques environnementales jugées hors champ pour ce travail,

² Les questionnements analytiques ont néanmoins été considérés dans la suite de l'expertise.

- Des études de toxicité *in vitro*,
- Des études de toxicité *in vivo* mais sur des espèces animales autres que mammifères,
- Des études de toxicité avec une administration par voie parentérale,
- Des études de toxicité ou épidémiologiques s'intéressant aux interactions entre le chlordécone et d'autres substances³,
- Des études épidémiologiques en rapport avec une exposition professionnelle,
- Des études sans aucune donnée d'exposition au chlordécone.

À l'issue de cette sélection, 1 341 références ont été exclues et 133 articles ont été retenus comme étant complémentaires des références citées dans le rapport ATSDR 2019 et potentiellement utiles pour l'expertise, dont :

- 102 articles relatifs à des études toxicologiques,
- 6 articles relatifs à des études épidémiologiques,
- 24 articles relatifs à des études cinétiques.

Les 133 références retenues dans ce tri général ont été ensuite ventilées entre les membres du GT, sur la base de leur spécialité majeure, afin de réaliser un tri supplémentaire, plus détaillé après lecture des articles dans leur globalité et classification des articles distribués en termes de pertinence scientifique pour l'exercice demandé. Ce tri a fait appel à l'appréciation des experts sur l'utilité potentielle du contenu des articles pour réviser la VTR externe ou établir une VTR interne du chlordécone. Il n'a pas été possible de retrouver les articles intégraux de 6 publications. Au final, 15 articles toxicologiques (annexe 2) et un article épidémiologique (Brureau et al. 2019) ont été retenus, en plus des publications listées dans le rapport ATSDR (2019).

Le **Tableau 1** synthétise ces différentes étapes de travail bibliographique.

³ Il est à préciser que, dans les études d'interaction entre le chlordécone et d'autres substances, il a été regardé si les effets des témoins « chlordécone seul » pouvaient apporter des éléments utiles à la conduite du travail de cette saisine.

Tableau 1 : Résultats de la recherche bibliographique narrative

1^{ère} Recherche bibliographique initiale	
Base de données consultée :	ToxLine
Date :	02 juillet 2019
Mots clés :	Chlordecone OR kepone OR 143-50-0
Nombre de références obtenues	2 337
2^{ème} Recherche bibliographique	
Base de données consultée :	Scopus
Date :	02 juillet 2019
Mots clés :	Chlordecone OR kepone OR 143-50-0
Nombre de références obtenues :	1 248
Références obtenues	
Nombre totale de références obtenues :	3 585
Références en duplicatas (identifiées par la coordination scientifique, outil de comparaison de texte par Excel) :	1 602
Nombre total de références à trier :	1 983
1^{ère} Tri	
Nombre de références à trier :	1 983
Nombre de références exclues :	490
Critères d'exclusion :	Références communes avec le rapport ATSDR, 2019
Nombre de références retenues pour tri suivant :	1 493
2^{ème} Tri	
Nombre de références à trier :	1 493
Nombre de références exclues :	1 351
Critères d'exclusion :	Ceux listés précédemment dans ce rapport (page 4)
Nombre de références retenues pour tri suivant :	133
3^{ème} Tri	
Nombre de références à trier :	133
Nombre de références exclues :	117
Critères d'exclusion :	Appréciation d'expert sur utilité potentielle pour la révision de la VTR ou l'établissement d'une VTR interne
Nombre de références retenues pour évaluation finale :	15 références toxicologiques et une référence épidémiologique

3.2 Profil toxicologique

3.2.1 Toxicocinétique

Le profil toxicocinétique ci-dessous résume les informations rapportées dans le rapport de l'ATSDR (ATSDR 2019, 2020).

Rongeurs

Le chlordécone administré à une dose de 40 mg/kg pc est fortement absorbé (87,3%) au niveau du tractus gastro-intestinal et a une longue demi-vie (Egle Jr et al. 1978). En revanche, l'absorption après administration par voie cutanée est faible et saturable selon la dose (respectivement de 0,9% à 9% pour des doses de 15 000 à 940 nmol) (Heatherington et al. 1998, Kitchin and Brown 1989).

Chez le rat, le chlordécone est distribué dans de nombreux tissus ou organes (foie, graisse, cerveau, glande salivaire, salive, peau, muscle, organes reproducteurs mâles ou femelles). Après administration d'une dose orale unique de 50 mg/kg pc, le chlordécone a été quantifié pendant 8 à 32 jours dans le foie, le tissu adipeux, les reins et le plasma (Hewitt, Ayotte, and Plaa 1986). Ces résultats ont été confirmés par d'autres études (Linder et al. 1983, Plaa et al. 1987) et montrent que, quelle que soit la dose testée, le foie présente les concentrations les plus élevées.

Chez des rats mâles, recevant du chlordécone à la dose unique de 40 mg/kg pc, par voie orale, le chlordécone est retrouvé dans tout l'appareil reproducteur et apparaît dans l'éjaculat (Simon et al. 1986). Chez les rats femelles gestantes, après administration unique par voie orale de chlordécone à la dose de 5 mg/kg pc (Kavlock et al. 1980) le chlordécone est quantifié pendant 48 h post administration dans les tissus maternels (plasma, foie, rein), dans le placenta et dans les tissus fœtaux (cerveau, cœur, foie et les reins).

Chez la souris mâle, après une administration orale unique (25 mg/kg pc) ou répétée (10 mg/kg pc/ pendant 12 jours et 50 mg/kg pc/ pendant 2 jours), le chlordécone a été quantifié dans le cerveau (Fujimori et al. 1982, Ho et al. 1981, Wang, Ho, and Mehendale 1981).

Le métabolisme se fait principalement dans le foie. Après administration par voie intrapéritonéale d'une dose de 20 mg [¹⁴C]-chlordécone/kg pc à des rats, du chlordécone et du chlordécol (forme réduite du chlordécone) sont retrouvés dans le foie, la bile et les fèces. Le ratio chlordécone/chlordécol dans le foie est de 31:1. Dans la bile, le chlordécol est également conjugué à l'acide glucuronique (Houston et al. 1981).

L'excrétion a été également étudiée et les résultats montrent que 12,7% de la dose (40 mg/kg pc dose unique par voie orale) est retrouvée dans les fèces dans les 24 premières heures (Egle Jr et al. 1978). En revanche l'excrétion urinaire semble faible (< 1%).

Plusieurs modèles PBPK ont été publiés pour le chlordécone, en vue de prédire la cinétique du chlordécone dans le tractus gastro-intestinal (Bungay, Dedrick, and Matthews 1979, 1981) ; prédire l'absorption percutanée (Heatherington et al. 1998) ; évaluer les interactions entre le

chlordécone et le tétrachlorure de carbone dans le foie du rat (El-Masri et al. 1995) ; ou encore décrire la séquestration du chlordécone dans le foie du rat (Belfiore et al. 2007).

Homme

L'absorption a été constatée en situation d'exposition professionnelle (Cannon et al. 1978, Cohn et al. 1978, Taylor 1982, 1985) mais les données ne permettent pas de déterminer les contributions relatives des différentes voies d'exposition (orale, cutanée ou par inhalation) du chlordécone chez l'Homme. Chez des travailleurs d'une usine aux États-Unis exposés par inhalation, par voie orale et cutanée au chlordécone, le chlordécone a été mesuré dans le sang, le foie, le tissu adipeux, le muscle, et la bile (Cohn et al. 1978). Les coefficients de partage tissu/sang rapportés sont de 15 (foie), 7 (tissu adipeux), 2,9 (muscle) et 2,5 (bile). Seulement 2% du chlordécone qui a été absorbé se retrouverait dans le sang (Guzelian 1982a) et 15% de celui-ci serait associé aux érythrocytes (Cohn et al. 1978). Le ratio entre le sérum et le sang total a été estimé à $1,74 \pm 0,38$ (Adir, Caplan, and Thompson 1978). Dans le plasma *in vitro*, Skalsky *et al.*, Soine *et al.* observent une liaison importante du chlordécone aux lipoprotéines et à l'albumine (Skalsky et al. 1979, Soine et al. 1982). Soine *et al.* rapportent des proportions de chlordécone lié pour 46% aux protéines, 30% aux lipoprotéines de haute densité (HDL), 20% aux lipoprotéines de faible densité (LDL) et 6% aux lipoprotéines de très faible densité (VLDL) (Soine et al. 1982). Il est suggéré que la forte distribution hépatique du chlordécone serait due à une liaison aux protéines et lipides hépatiques (Guzelian 1982b). Chez la femme parturiente, on retrouve aussi le chlordécone dans des prélèvements effectués dans le sang de cordon ainsi que dans le lait maternel après l'accouchement (AFSSA 2008, Suta 1979).

Chez l'Homme, le chlordécone subit une réduction enzymatique en chlordécol dans le foie par une aldo-céto-réductase (Molowa, Shayne, and Guzelian 1986), puis une conjugaison à l'acide glucuronique, une conversion partielle en métabolites polaires non identifiés et excrétés principalement sous la forme de glucuronoconjugués dans la bile (Guzelian 1981). Selon Fariss *et al.*, la fonction cétone serait hydratée par l'aldo-céto-réductase pour former un intermédiaire diol (Fariss et al. 1980). Cet intermédiaire serait glucuronidé (mono- ou di-) pour donner le glucuronide du chlordécone, ou perdrait un proton pour donner du chlordécol ensuite conjugué pour donner le chlordécol glucuronide (voir Figure 2 ci-dessous). L'activité de l'aldo-céto réductase chez l'Homme est de 0,043 nmol/min/mg de protéines microsomiales (Molowa, Shayne, and Guzelian 1986).

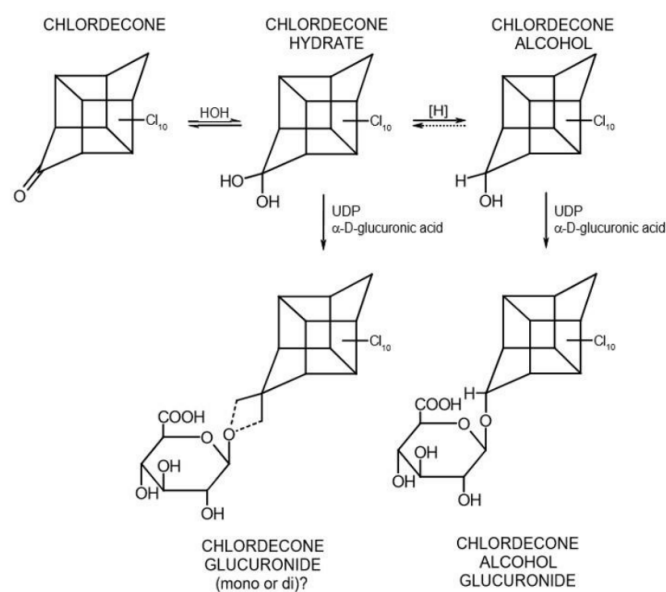


Figure 2 : Métabolisme du Chlordécone chez l'Homme (extrait de Molowa *et al.*, 1986)

Le chlordécone, le chlordécol et leurs dérivés glucuronides sont excrétés dans la bile et éliminés par les fèces chez les humains exposés au chlordécone. Seule une petite quantité de chlordécol (<10%) est présente dans la bile en tant que métabolite aglycone ; le différentiel est excrété sous forme glucuroconjugué. Il existe un cycle entérohépatique important du chlordécone qui limite son excrétion fécale (Boylan *et al.* 1979, Faroon *et al.* 1995, Guzelian 2009, Guzelian 1992). Le taux d'excrétion de chlordécone dans la bile a été rapporté en moyenne comme étant 19 fois supérieur au taux d'élimination du chlordécone dans les fèces (Cohn *et al.* 1978). Le chlordécone n'a pas été détecté dans la sueur et n'a été détecté qu'en quantités négligeables dans l'urine, la salive et le suc gastrique.

La demi-vie plasmatique du chlordécone est estimée entre 63 et 165 jours (Adir, Caplan, and Thompson 1978, Cohn *et al.* 1978) . L'excrétion biliaire serait la voie principale d'élimination. Chez la femme, la lactation a été identifiée comme une voie d'élimination additionnelle du chlordécone. À ce jour, aucun modèle toxicocinétique du chlordécone chez l'Homme n'a été publié.

3.2.2 Toxicité du chlordécone

En raison des délais impartis pour le traitement de la saisine, le GT a décidé de se référer au profil toxicologique de l'ATSDR (ATSDR 2019, 2020) dont une traduction de la synthèse est proposée ci-dessous. Un complément relatif aux aspects cancérigènes et élaboré par le GT a été ajouté.

Les principaux organes-cibles de la toxicité du chlordécone identifiés sur les modèles animaux de laboratoire sont : le foie, les reins, le système nerveux, le système reproducteur, le système endocrinien ainsi que l'altération de certains paramètres relatifs au développement. Les études de toxicité aiguë et sub-chronique avec des doses allant de 0,26 à 35 mg/kg pc/j ont rapporté une diminution du poids corporel et du nombre de neutrophiles, une altération de la fonction hépatique, une diminution de la survie des petits, des effets immunologiques

(diminution du poids de la rate et du thymus, du nombre de leucocytes, de l'activité des cellules NK (Natural Killer), une augmentation de l'urée plasmatique, des modifications de sécrétions de la glande surrénale, une diminution de la mobilité et de la viabilité des spermatozoïdes (voir Tableau 10 et Tableau 11 en annexe 6.3). Un cycle œstral vaginal persistant et des effets neurologiques (consistant en des modifications biochimiques dans le cerveau et une augmentation de la réponse au sursaut acoustique) ont également été observés.

Les études de toxicité chronique (voir Tableau 2) à des doses orales allant de 0,05 à 1,25 mg/kg pc/j de chlordécone ont rapporté, chez des animaux de laboratoire, des effets sur le poids corporel, le système hématopoïétique, le foie, le système rénal et le système nerveux, ainsi que de signes d'irritation cutanée.

Tableau 2 : LOAEL et NOAEL⁴ les plus bas identifiés dans les études de toxicité chronique par exposition orale de chlordécone via l'alimentation

Critère principal	Effet	NOAEL ppm (mg/kg pc/j)	LOAEL ppm (mg/kg pc/j)	Référence
Poids corporel	Diminution de plus de 10% du poids corporel chez des rats traités pendant 1 ou 2 ans	10 (0,5)	25 (1,25)	(Larson et al. 1979)
Hématopoïétique	Anémie chez des rats traités pendant 80 semaines		8 (0,4)	(NTP 1976)
Hépatique	Infiltration et dégénérescence graisseuses chez des rats mâles traités pendant 80 semaines		8 (0,4)	(NTP 1976)
Rénal	Protéinurie et augmentation de la sévérité de glomérulosclérose ⁵ chez des rats traités jusqu'à 2 ans	1 (0,05)	5 (0,25)	(Larson et al. 1979)

⁴ NOAEL (no-observed-adverse-effect level) indique le niveau d'exposition d'un organisme, déterminé par expérience ou observation, en-deçà duquel il n'y a pas d'augmentation biologiquement ou statistiquement significative de la fréquence ou de la gravité des effets néfastes du protocole testé.

LOAEL (lowest-observed-adverse-effect level) indique le plus faible niveau d'exposition d'un organisme, déterminé par expérience ou observation, pour lequel il y a une augmentation biologiquement ou statistiquement significative de la fréquence ou de la gravité des effets néfastes du protocole testé.

⁵ Glomérulosclérose : Toute lésion non spécifique qui affecte le glomérule et le détruit progressivement (déf. Larousse Médical).

Derme	Dermatites chez des rats traités pendant 80 semaines	8 (0,4)	(NTP 1976)
Neurologique	Tremblements chez des rats traités pendant 80 semaines	8 (0,4)	(NTP 1976)

Ce tableau adapté de ATSDR (2020, tableau A9) reporte les concentrations de chlordécone dans la nourriture exprimées en ppm telles que mentionnées dans les articles originaux. La conversion en mg/kg pc/j pour la construction de la VTR est réalisée par l'ANSES sur la base des approches par défaut recommandées par l'EFSA (EFSA 2012); ce qui explique les différences de doses d'exposition estimées en mg/kg/j par l'ATSDR (2020) ayant utilisé la méthodologie de l'US EPA (1988).

Concernant le potentiel cancérigène du chlordécone, le rapport ATSDR fait état de l'étude du National Cancer Institute (NCI) chez le rat et la souris témoignant de l'induction de tumeurs hépatiques (NTP 1976). Par ailleurs, le rapport mentionne que le Département américain de la Santé et des Services sociaux a classé le chlordécone (Kepone®) comme « *reasonably anticipated to be human carcinogens* (raisonnablement susceptible d'être cancérigène pour l'homme) » (NTP 1976). L'US-EPA a classé le chlordécone comme susceptible d'être cancérigène pour l'Homme (IRIS 2009). Le Centre International de Recherche sur le Cancer (IARC 1979, 1987) l'a classé parmi les substances du groupe 2B (cancérigènes possibles pour l'Homme).

En complément, le GT a analysé l'étude conduite par le NCI (NTP 1976).

Celle-ci rapporte une augmentation significative ($P < 0,05$) de l'incidence de carcinomes hépatocellulaires chez les rats et les souris exposés au chlordécone pendant 80 semaines. Pour les autres types de tumeurs recherchées, l'incidence n'était pas significativement différente de celle observée sur les groupes témoins. Le protocole de traitement des animaux dans cette étude sort des schémas habituels en raison du faible nombre de contrôles dans les groupes appariés et du calcul des deux niveaux expositions par les doses moyennes pondérées sur la durée du traitement. En effet, les doses initiales administrées, mal tolérées, ont été diminuées en cours d'essai, abaissées d'au moins 50% en fin d'essai par rapport aux doses du début de l'essai. D'une manière générale, le taux de survie des animaux, rats et souris, traités avec le chlordécone a été faible ($\leq 50\%$), mis à part chez les souris femelles traitées, en comparaison aux contrôles. Dans ces conditions, il semble difficile d'utiliser les résultats de l'étude dans une caractérisation du danger et l'établissement d'une VTR. Chez les rats femelles Osborn-Mendel traités pendant 80 semaines par le chlordécone par voie alimentaire (NTP 1976), une augmentation significative de l'incidence des carcinomes hépatocellulaires a été mise en évidence pour la plus forte dose testée (1,3 mg/kg pc/j). L'augmentation n'était pas significative chez les mâles. Une hyperplasie hépatique accompagnée d'infiltration et de dégénérescences graisseuses était observée dans les deux sexes aux deux doses testées.

Chez les souris B6C3F1 traitées de façon similaire pendant 80 semaines, l'augmentation de l'incidence des hépatocarcinomes était significative chez les mâles et les femelles aux deux doses testées et ce, dès 2,6 mg/kg pc/j.

Seule la comparaison des groupes traités avec les contrôles appariés est rapportée ici ; la comparaison avec les contrôles mâles de l'étude regroupés à d'autres mâles du laboratoire, jugée discutable, n'a pas été prise en compte même si elle accroît la signification statistique de l'incidence des hépatocarcinomes chez les rats mâles à la plus forte dose testée.

Par ailleurs, le GT souligne que l'étude de toxicité chronique du chlordécone de Larson *et al.*, dans laquelle les rats ont été traités par voie alimentaire pendant 2 ans avec des doses de 1 à 25 ppm (équivalent à des doses de 0,05 à 1,25 mg/kg pc/j) fait mention de lésions dégénératives et hyperplasiques des tissus hépatiques (Larson *et al.* 1979). Les auteurs soulèvent la question de lésions de type carcinome observées chez 3 femelles dans le groupe 10 ppm et chez une femelle et deux mâles dans les groupes exposés à 25 ppm; la réponse apportée par l'examen de pathologistes indépendants est restée « équivoque ».

Concernant la génotoxicité du chlordécone, le rapport ATSDR conclut que, dans son ensemble, les données examinées ne suggèrent pas d'activité génotoxique *in vitro* (Tableau 3). De même, l'information limitée disponible ne suggère pas d'activité génotoxique *in vivo* du chlordécone lors d'une exposition par gavage (Tableau 4). Dans l'étude de Legoff *et al.* (détaillée ultérieurement), une étude non configurée pour la génotoxicité, une augmentation des cassures de l'ADN mesurée par le marqueur réparation de l'ADN, γ H2AX, dans les oocytes (follicules d'ovaires adultes) a été montrée (Legoff *et al.* 2019). L'apparition de ce marqueur constitue une forme d'alerte mais sur ce seul paramètre, il n'est pas possible d'affirmer que le chlordécone est une substance génotoxique *in vivo*. Pour évaluer le potentiel génotoxique *in vivo* du chlordécone, il serait nécessaire de poursuivre les investigations à l'aide d'essais *in vivo* dédiés, comme par exemple, un test de mutation génique sur animaux transgéniques ou un test des comètes *in vivo* réalisé vis-à-vis de cellules somatiques (organes cibles à définir) et germinales (ovocytes par exemple).

Tableau 3 : Résultats de génotoxicité du chlordécone *in vitro*

Souche (test employé)	Effet	Résultats ± activation métabolique		Référence
		Sans	Avec	
<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537	Mutations géniques	–	–	(Mortelmans <i>et al.</i> 1986)
<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537	Mutations géniques	–	–	(Schoeny, Smith, and Loper 1979)
<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538, C3076, D3052, G46	Mutations géniques	–	–	(Probst <i>et al.</i> 1981)

<i>E. coli</i> WP2, WP2uvrA	Mutations géniques	–	–	(Probst et al. 1981)
Cellules épithéliales de foie de rats	Mutations géniques	–	–	(Williams 1980)
Cellules testiculaires humaines des donneurs d'organes ⁶	Test de cassures d'ADN simple brin	+	PA	(Bjorge et al. 1996)
Cellules testiculaires de rats	Test de cassures d'ADN simple brin	+	PA	(Bjorge et al. 1996)
Cellules ovariennes d'Hamster chinois (CHO)	Test d'aberrations chromosomiques	–	–	(Galloway et al. 1987)
Cellules ovariennes d'Hamster chinois (CHO)	Échange de chromatides-sœurs	+	-	(Galloway et al. 1987)
Cellules M3-1 d'Hamsters Chinois	Test d'aberrations chromosomiques	+/-	PR	(Bale 1983)
Hépatocytes de rats, souris et/ou hamsters	Test de synthèse non programmée de l'ADN	-	PA	(Maslansky CJ 1981)
Fibroblastes de poumon d'Hamsters chinois (V79)	Inhibition de la coopération métabolique ⁷	+	PA	(Tsushimoto et al. 1982)

ADN : acide désoxyribonucléique, PA : pas applicable, PR : pas rapporté, – : résultat négatif, + : résultat positif, +/- : résultat non concluant. *Source* : (ATSDR 2019).

Tableau 4 : Résultats de génotoxicité du chlordécone *in vivo*

Espèce Type cellulaire	Effet	Résultats	Doses	Durée d'exposit ion avant sacrifice	Référence
Rat mâle Cellules germinales	Test de mutations létales dominantes	–	3,6 ou 11,4 mg/kg	5 jours	(Simon et al. 1986)

⁶ Type de cellules indéterminé. Les cellules proviennent d'une dissociation des tissus testiculaires

⁷ Le GT CLD mentionne que ce test ne permet pas de démontrer un potentiel génotoxique mais peut être utilisé comme un indicateur d'un potentiel « promoteur tumoral » de la substance étudiée.

Rat Hépatocytes	Test de dommage à l'ADN	–	19 ou 57 mg/kg	4 et 21 heures	(Kitchin and Brown 1989)
Rat Hépatocytes	Test de synthèse non-programmée d'ADN	+/-	10 mg/kg	PR	(Ikegwuonu and Mehendale 1991)

ADN : acide désoxyribonucléique, PR : pas renseignée – : résultat négatif, + : résultat positif, +/- : résultat non concluant. *Source : (ATSDR 2019)*

3.3 Examen des publications d'intérêt pour la révision de la VTR chronique externe et l'établissement d'une VTR interne

3.3.1 Examen des publications toxicologiques retenues

En plus de l'étude de Larson *et al.*, 1979 qui reste l'étude pivot retenue par l'ATSDR (ATSDR 2019, 2020) et qui était également celle retenue par l'Afssa pour la construction de sa VTR chronique en 2003, quinze études ont été considérées pour leur pertinence toxicologique (modèle expérimental, gamme de doses, période et durée d'exposition, effets considérés et résultats). Ces publications n'ont pas été prises en compte dans le rapport ATSDR (publié en août 1995, mis à jour en mai 2019) ou ont été publiées après la mise à jour bibliographique de l'ATSDR (avril 2017) (cf. 3.1). Elles sont présentées sous forme synthétique en annexe 6.2. Deux études parmi les 15 enregistrées ont été jugées particulièrement pertinentes et correspondaient à des travaux récents.

Le GT remarque que ces deux études sont citées dans le rapport ATSDR 2020, sans pour autant avoir été prises en compte pour la détermination du MRL (Minimal Risk Level) proposé par l'ATSDR en 2020.

Une synthèse de ces études est présentée ci-dessous.

Larson *et al.*, 1979

Dans cette étude, les animaux ont été soumis à des expositions aiguës, subchroniques et chroniques au chlordécone (Larson *et al.* 1979).

Des groupes de rats Wistar (40/sexe/groupe) ont reçu quotidiennement pendant 2 ans du chlordécone dans leur régime alimentaire à hauteur de 0, 5, 10, 25, 50 ou 80 ppm (doses estimées de chlordécone de 0, 0,25, 0,5, 1,25, 2,5 et 4,0 mg/kg pc/j, respectivement). Après 3 et 12 mois d'exposition (suivis ou non de 4 mois de récupération), cinq rats/sexe/groupe de dose ont été sacrifiés pour l'examen des organes, foie et rein notamment. D'autres groupes de rats Wistar mâles et femelles (40/sexe/groupe) ont reçu pendant 2 ans du chlordécone dans le régime alimentaire à 0 ou 1 ppm (doses estimées de chlordécone de 0 et 0,05 mg/kg pc/j, respectivement) et les mêmes paramètres que ceux suivis de l'étude principale ont été suivis de manière similaire. Tous les rats des groupes à 50 et 80 ppm sont morts à la semaine 25. Une protéinurie élevée a été notée dans les groupes à 5, 10 et 25 ppm (0,25, 0,5 et 1,25 mg/kg pc/j, respectivement) au-delà de 3 mois. La sévérité de la glomérulosclérose observée a augmenté chez les mâles et les femelles exposés à une dose supérieure ou égale

à 5 ppm (0,25 mg/kg pc/j). Il est intéressant de constater que cette glomérulosclérose apparaît sans modification du rapport poids rénal/poids corporel. Aucun effet sur la protéinurie n'a été relevé dans le groupe de rats mâles ou femelles exposés à 1 ppm (0,05 mg/kg pc/j). **Le NOAEL (dose sans effet néfaste observé) pour les effets rénaux était de 0,05 mg/kg pc/j à l'issue des 2 ans d'exposition, alors que le LOAEL (dose minimale avec un effet néfaste observé) pour ces mêmes effets était de 0,25 mg/kg pc/j.** Après 1 et 2 ans, deux NOAEL supplémentaires de 0,25 mg/kg pc/j pour la dégénérescence graisseuse hépatique et de 0,5 mg/kg pc/j pour la diminution de l'hématocrite, ont été retenues également, avec des LOAEL respectifs de 0,5 mg/kg pc/j et de 1,25 mg/kg pc/j.

Gely-Pernot *et al.*, 2018

L'étude porte sur les effets trans-générationnels du chlordécone sur la fonction testiculaire, en focalisant les observations sur les modifications cellulaires et moléculaires (Gely-Pernot *et al.* 2018). Des souris gestantes (n = 4-9, selon les paramètres analysés) Swiss de 8 semaines ont été exposées par voie orale (gavage) de GD⁸ 6,5 à GD 15,5 à la dose de 0,1 mg/kg pc/j (dose située entre le NOAEL de 0,05 mg/kg pc/j et le LOAEL de 0,25 mg/kg pc/j pour les effets rénaux dans l'étude de Larson *et al.* 1979). Les effets du chlordécone ont été évalués chez les mâles F1 et F3 dont seules les mères F0 ont été exposées. Les paramètres suivis concernent la physiologie des testicules englobant l'intégrité des cellules germinales et des cellules de Sertoli, l'expression des gènes impliqués dans la différenciation des cellules germinales, l'état pluripotent, les fonctions associées aux cellules de Sertoli et le développement des cellules germinales, l'expression de l'ESR1 (récepteur α des estrogènes), le nombre de spermatozoïdes, l'intégrité de la méiose et le profil de méthylation des histones. Chez les mâles F1, aucune altération du nombre de cellules germinales n'a été notée. Il a été observé une diminution du nombre de spermatozoïdes épидидymaires, des changements dans le profil d'expression de gènes essentiels (gènes impliqués dans la ségrégation des chromosomes, la division cellulaire et la réparation de l'ADN), une augmentation des sites de liaison ESR1 dans les cellules de Sertoli, une altération de la méiose et une altération du profil de méthylation des histones. Chez les mâles F3, il a été observé une diminution des spermatogonies indifférenciées, une diminution du nombre de spermatozoïdes épидидymaires, une altération de la méiose, des changements dans le profil d'expression de gènes impliqués⁹ dans la division cellulaire, la ségrégation chromosomique et la réparation de l'ADN, une altération du profil de méthylation des histones et une réduction des sites de liaison ESR1. Cette étude n'établit pas de lien entre un éventuel effet physiologique néfaste et les altérations cellulaires et moléculaires observées dans les testicules de mâles issus de mères F0 exposées au chlordécone, mais donne des bases mécanistiques aux effets potentiels du chlordécone. **Cependant, compte tenu des effets observés aux niveaux cellulaire et moléculaire, une toxicité trans-générationnelle sur la fonction testiculaire peut être légitimement suspectée.**

Legoff *et al.*, 2019

Cette étude a été conduite par le même laboratoire que celui de Gely-Pernot *et al.* 2018 (Legoff *et al.* 2019). Elle a examiné les effets d'une exposition prénatale au chlordécone sur la fonction ovarienne. Des souris gestantes Swiss de 8 semaines ont été exposées par voie orale

⁸ GD : Gestation Day

⁹ 377 gènes correspondant à 412 transcripts exprimés différemment

(gavage) de GD 6,5 à GD 15,5, une période critique pour la transition du statut de cellule somatique à celui de cellule germinale, à la dose unique de 0,1 mg/kg pc/j (le protocole expérimental est identique à celui de l'étude de Gely-Pernot *et al.* 2018, mais l'étude concerne la génération femelle F1). Les paramètres suivis étaient le stress oxydant, l'intégrité de l'ADN et de la méiose, la modulation de la méthylation et de l'acétylation des histones, la modulation de l'expression des gènes importants pour le développement ovarien et folliculaire, et l'âge de la puberté. Une augmentation significative du stress oxydant (marqueur 8-oxo-G) a été observée dans les noyaux des ovocytes fœtaux à GD 15.5 et une augmentation (x 2) de l'expression de l'enzyme de réparation de ces lésions. A la prophase 1 de la méiose, une augmentation des défauts méiotiques a été observée à GD 15,5 et 17,5, associée à une diminution de l'efficacité de la réparation de l'ADN (cassures double brin (DSB) de l'ADN (visualisées par DMC1), incomplètement réparées à GD 17,5), une diminution de l'occupation de H2Aub et H3K27Me3, H3K4Me3 et H4Ac dans les ovocytes (histones impliquées dans la transcription active des gènes et la réparation de DSB, respectivement) et une diminution de l'expression des gènes impliqués dans le développement et le remodelage de la chromatine. Il a été constaté une puberté retardée (27/33 jours) associée à une expression modifiée des gènes impliqués dans les voies de signalisation œstrogénique, le stress oxydant, la réparation de l'ADN et la modification des histones. Dans l'ovaire, il a été observé une diminution de la population de cellules ovariennes (follicules primordiaux), une augmentation des follicules atrétiques, une réduction des marques H3K4Me3 et H4Ac dans les ovocytes adultes, une augmentation des sites de réparation des cassures de l'ADN dans les ovaires adultes (mesurée par le test γ H2AX) et une modification de l'expression des gènes (ZFP57 et TRIM28) importants pour la régulation de la pluripotence (marques H3K4Me3). **L'ensemble de ces résultats permet de conclure qu'une exposition gestationnelle au chlordécone induit une altération de la fonction ovarienne chez la souris adulte F1.**

Néanmoins, les effets du chlordécone n'ont été étudiés qu'à une seule dose et les impacts sur le poids corporel¹⁰ n'ont pas été rapportés. Ces résultats mériteraient d'être prolongés par des études qui exploreraient les impacts fonctionnels résultant des anomalies épigénétiques, génétiques et développementales de la fonction ovarienne enregistrées.

3.3.2 Examen des publications épidémiologiques retenues

À la suite de la recherche bibliographique décrite dans le paragraphe 3.1, 10 articles d'épidémiologie ont été sélectionnés¹¹ et revus par le groupe de travail.

Ces articles portent sur la santé humaine avec une mesure de l'exposition au chlordécone au moyen d'un dosage sanguin. Ils ont été relus à l'aide d'une fiche de lecture adaptée du modèle proposé par l'OHAT (OHAT 2019). Ces 10 articles, de bonne qualité scientifique, contenaient des résultats sous forme d'une relation de type dose-réponse entre l'exposition au chlordécone et un paramètre de santé.

Les fiches de lecture de ces articles sont données en annexe 6.4 ; une description succincte est indiquée ci-dessous.

¹⁰ Les auteurs de l'étude ont pu être contactés. Ils ont indiqué avoir mesuré à l'âge de 5 mois la masse corporelle des souris exposées in utero et ont observé une baisse statistiquement significative de 10 % par rapport aux souris contrôles. En l'absence d'éléments scientifiques tangibles, le GT n'a pas pu considérer cette diminution de la masse corporelle comme un facteur confondant pouvant expliquer le retard de puberté observé.

¹¹ 3 articles ont été exclus dans un second temps, voir § 3.5.3.2

Les résultats de ces articles portent sur 3 grandes thématiques (cf. tableau ci-dessous) :

- santé des femmes enceintes (durée de la grossesse, hypertension artérielle et diabète),
- santé de l'enfant (poids de naissance, prématurité, désordres hormonaux à 3 mois, développement psychomoteur et vision à 7 et 18 mois),
- santé des hommes (cancer de la prostate, hormones stéroïdiennes).

Tableau 5 : Synthèse des études épidémiologiques disponibles

Auteurs et titre de l'article	Type d'étude Nombre de sujets	Lieu et dates Sexe et âge	Exclusions ¹²	Mesure de l'exposition et niveaux d'exposition	Paramètres de santé
SANTE DE L'ENFANT					
Dallaire R et al. Cognitive, visual, and motor development of 7-month-old Guadeloupean infants exposed to chlordecone. 2012	<u>Type d'étude</u> : cohorte mère-enfants (cohorte Timoun) : 1068 femmes enceintes recrutées au 3 ^{ème} trimestre de la grossesse <u>Nombre de sujets</u> : 153 femmes et enfants et un sous-échantillon de 88 mères allaitantes	<u>Lieu et dates</u> : Guadeloupe de décembre 2004 à décembre 2007 <u>Sexe et âge</u> : 48,3% de garçons âgés de 7 mois	Pathologies de la mère et de l'enfant	<u>Mesure</u> : Concentration du chlordécone dans le sang du cordon (LOD = 0,06 µg/L) et dans le lait maternel collecté à 3 mois post-partum (LOD = 0,34 µg/L) <u>Niveau d'exposition</u> : 56,2 % > LOD ; moyenne (écart type) = 0,53 µg/L (1,97 µg/L) ; Étendue = <LOD – 22,89 µg/L.	Acuité visuelle (par le test : teller visual acuity card test II (TAC)) ; développement intellectuel (Fagan test of intelligence memory (FTII)) et développement moteur par la version révisée de Brunet-Lézine
Boucher O et al. Exposure to an organochlorine pesticide (chlordecone) and development of 18-month-old infants. 2013	<u>Type d'étude</u> : cohorte mère-enfants (cohorte Timoun) : 1068 femmes enceintes recrutées au 3 ^{ème} trimestre de la grossesse <u>Nombre de sujets</u> : 204 enfants encore suivis à 18 mois (mais l'analyse porte sur 141 en raison de données manquantes)	<u>Lieu et dates</u> : Guadeloupe 2004-2007 <u>Sexe et âge</u> : 45,4% garçons âgés de 17 à 19 mois	Pathologies de la mère et de l'enfant (voir fiche détaillée)	<u>Mesure</u> : concentration du chlordécone dans le sang du cordon (LOD : 0,06 µg/L) et dans le lait maternel collecté à 3 mois post-partum (LOD : 0,34 µg/L) <u>Niveau d'exposition</u> : 56% > LOD ; médiane = 0,24 µg/L ; Étendue= 0,07–3,91 µg/L	Neuro-développement de l'enfant mesuré par l'ASQ (Ages and Stages Questionnaire) (Squires J. 1999) avec 5 dimensions : Communication, Motricité globale et motricité fine, Résolution de problèmes, Personnel-social

¹² Sauf indications contraires

Auteurs et titre de l'article	Type d'étude Nombre de sujets	Lieu et dates Sexe et âge	Exclusions ¹²	Mesure de l'exposition et niveaux d'exposition	Paramètres de santé
Cordier S et al. Perinatal exposure to chlordecone, thyroid hormone status and neurodevelopment in infants: The Timoun cohort study in Guadeloupe (French West Indies). 2015	<u>Type d'étude</u> : cohorte mère-enfants (cohorte Timoun) : 1068 femmes enceintes recrutées au 3 ^{ème} trimestre de la grossesse <u>Nombre de sujets</u> : Un sous-groupe de 148 enfants a été suivi jusqu'à 18 mois.	<u>Lieu dates</u> : Guadeloupe 2004-2007 <u>Sexe et âge</u> : 52% de garçons. Age moyen des enfants 13,5 semaines (30,7 ans pour les femmes).	Pathologies de la mère et de l'enfant (voir fiche détaillée)	<u>Mesure</u> : concentration du chlordécone dans le sang du cordon (LOD : 0,06 µg/L) et dans le lait maternel collecté à 3 mois post-partum (LOD : 0,34 µg/L) <u>Niveau d'exposition</u> : sang du cordon 59% > LOD ; Médiane : 0,13 µg/L ; IQR [<LOD – 0,31] lait maternel 71% > LOD ; médiane : 0,60 µg/L ; IQR [<LOD – 1,16]	Hormones thyroïdiennes (TSH, FT3 et FT4) ; n=111 Neuro-développement de l'enfant mesuré par l'ASQ (Ages and Stages Questionnaire) (Squires J. 1999)
Costet N et al. Perinatal exposure to chlordecone and infant growth. 2015	<u>Type d'étude</u> : cohorte mère-enfants (cohorte Timoun) : 1068 femmes enceintes recrutées au 3 ^{ème} trimestre de la grossesse <u>Nombre de sujets</u> : 222 enfants	<u>Lieu dates</u> : Guadeloupe 2004-2007 <u>Sexe et âge</u> : 48% de garçons.	Pathologies de la mère et de l'enfant (voir fiche détaillée)	<u>Mesure</u> : concentration du chlordécone dans le sang du cordon (LOD : 0,06 µg/L) et dans le lait maternel collecté à 3 mois post-partum (LOD : 0,34 µg/L), estimation de l'exposition au chlordécone par la nourriture de l'enfant à 7 et 18 mois <u>Niveau d'exposition</u> : sang du cordon : 59% > LOD ; médiane : 0,11 µg/L ; IQR [<LOD - 0,33] lait maternel : 79% > LOD ; médiane : 0,76 µg/L ; IQR [0,40 – 1,70]	Taille, poids, BMI et courbes de croissance
Hervé D et al. Prenatal exposure to chlordecone, gestational weight gain, and birth weight in a Guadeloupean birth cohort. 2016	<u>Type d'étude</u> : cohorte mère-enfants (cohorte Timoun) : 1068 femmes enceintes recrutées au 3 ^{ème} trimestre de la grossesse <u>Nombre de sujets</u> : 593 enfants	<u>Lieu et dates</u> : Guadeloupe 2004-2007 <u>Sexe et âge</u> : 49,7% de garçons	Mère d'origine européenne, grossesses multiples, malformations congénitales, mort-nés	<u>Mesure</u> : concentration du chlordécone dans le sang du cordon (LOD : 0,02 µg/L) <u>Niveau d'exposition</u> : 87,2% > LOD ; médiane : 0,20 µg/L ; IQR [0,08 – 0,41]	Prise de poids pendant la grossesse, poids de naissance

Auteurs et titre de l'article	Type d'étude Nombre de sujets	Lieu et dates Sexe et âge	Exclusions ¹²	Mesure de l'exposition et niveaux d'exposition	Paramètres de santé
SANTE DES FEMMES ENCEINTES					
Saunders, L. et al. Hypertensive disorders of pregnancy and gestational diabetes mellitus among French Caribbean women chronically exposed to chlordecone 2014	<u>Type d'étude</u> : cohorte mère-enfants (cohorte Timoun) : 1068 femmes enceintes recrutées au 3 ^{ème} trimestre de la grossesse <u>Nombre de sujets</u> : 779 en raison de critères d'exclusion et de données manquantes	<u>Lieu et dates</u> : Guadeloupe 2004-2007 <u>Sexe et âge</u> : femmes en âge reproductif	Grossesses multiples, mort-nés, interruptions de grossesse, enfants nés avec malformations congénitales majeurs	<u>Mesure</u> : concentration sanguine du chlordécone à l'accouchement (LOD : 0,06 µg/L) <u>Niveau d'exposition</u> : 87,6% > LOD ; médiane = 0,4 µg/L ; IQR [0,2-0,8]	hypertension gestationnelle, pré-éclampsie et diabète gestationnel.
Kadhel P et al. Chlordecone exposure, length of gestation, and risk of preterm birth. 2014	<u>Type d'étude</u> : cohorte mère-enfants (cohorte Timoun) : 1068 femmes enceintes recrutées au 3 ^{ème} trimestre de la grossesse <u>Nombre de sujets</u> : 818 en raison de critères d'exclusion et de données manquantes	<u>Lieu et dates</u> : Guadeloupe 2004-2007 <u>Sexe et âge</u> : femmes en âge reproductif	grossesses multiples, mort-nés, interruptions de grossesse, enfants nés avec une malformation congénitale majeure	<u>Mesure</u> : concentration sanguine du chlordécone à l'accouchement (LOD : 0,06 µg/L) <u>Niveau d'exposition</u> : 88,4% > LOD ; médiane = 0.39 µg/L ; IQR [0,18 – 0,83]	Durée de la grossesse, prématurité
SANTE DE L'HOMME					
Multigner L et al. Chlordecone exposure and risk of prostate cancer. 2010	<u>Type d'étude</u> : cas-témoins (Karuprostate) <u>Nombre de sujets</u> : 709 cas et 723 témoins. L'analyse porte sur 623 cas et 671 témoins en raison de données	<u>Lieu et dates</u> : Guadeloupe 2004 to 2007 <u>Sexe et âge</u> : Hommes, ≥ 45 ans pour les témoins	Les critères d'inclusion sont les suivants. Cas : résidents en Guadeloupe et au moins un parent né dans une île des Caraïbes, pas d'antécédent de traitement hormonal.	<u>Mesure</u> : Concentration du chlordécone dans le plasma (LOD= 0,25 µg/L) <u>Niveau d'exposition</u> :	Cancer de la prostate

Auteurs et titre de l'article	Type d'étude Nombre de sujets	Lieu et dates Sexe et âge	Exclusions ¹²	Mesure de l'exposition et niveaux d'exposition	Paramètres de santé
	manquantes sur la concentration sanguine de chlordécone.		Témoins : touché rectal normal, PSA < 75 ^{ème} percentile des américains d'origine africaine de même âge et sans signe clinique de cancer de la prostate	Cas : 68,7% > LOD ; médiane = 0,44 µg/L ; IQR ¹³ [<0,25 – 1,00] Témoins : 66,8% > LOD ; médiane = 0,40 µg/L ; IQR [<0,25 – 0,86]	
Emeville, E. et al. Persistent Organochlorine Pollutants with Endocrine Activity and Blood Steroid Hormone Levels in Middle-Aged Men. 2013	<u>Type d'étude</u> : Etude transversale parmi 300 témoins de l'enquête cas-témoins Karuprostate (article 1 de Multigner et al. (2010)) <u>Nombre de sujets</u> : 277 hommes	<u>Lieu et dates</u> : Guadeloupe entre 2004 et 2007 <u>Sexe et âge</u> : Hommes de 45 à 69 ans (n=60 par classe de 5 ans d'âge)	Non caribéens de descendance africaine	<u>Mesure</u> : concentration du chlordécone dans le sang (LOD = 0,06 µg/L) <u>Niveau d'exposition</u> : 86,7% > LOD ; médiane = 0,45 µg/L ; IQR [0,20 – 0,95]	Concentrations sanguines d'hormones stéroïdiennes (DHEA ; DHEAS ; AD ; ADIOL ; E1 ; E1 S ; E2 ; T ; FT ; BT, DHT, SHBG, FSH et LH)
Brureau, L. et al. Endocrine disrupting-chemicals and biochemical recurrence of prostate cancer after prostatectomy: A cohort study in Guadeloupe (French West Indies). 2020	<u>Type d'étude</u> : cohorte, suivi pendant 10 à 13 ans des cas de l'enquête cas-témoins Karuprostate (article 1 de Multigner et al 2010) <u>Nombre de sujets</u> : 326	<u>Lieu et dates</u> : Guadeloupe, 2004-2017 <u>Sexe et âge</u> : hommes, 64 ans en moyenne	Traitement hormonal adjuvant ou radio-thérapie (ne sont gardés que les cas avec prostatectomie)	<u>Mesure</u> : concentration sanguine du chlordécone au moment du traitement chirurgical du premier cancer (LOD= 0,06 µg/L) <u>Niveau d'exposition</u> : 80,1% > LOD ; médiane : 0,38 µg/L ; IQR [0,16 – 0,69]	Réurrence de cancer de la prostate définie par 2 mesures consécutives de PSA (en général séparée de 4 semaines) supérieures à 0,2 ng/mL

¹³ IQR : Inter Quartile Range (c'est-à-dire 25^{ème} et 75^{ème} percentiles de la distribution)

Les données épidémiologiques disponibles sont peu nombreuses. Les points suivants doivent être pris en compte dans l'interprétation et l'utilisation de leurs résultats :

- Tous les résultats sont issus d'une même équipe de recherche. Ils reposent sur deux recueils de données réalisés en Guadeloupe. Il n'y a pas d'autres études en population générale ailleurs dans le monde car l'utilisation du chlordécone a été interdite par la plupart des pays depuis plusieurs dizaines d'années.

Pour 7 des 10 articles, les données proviennent de la cohorte mère-enfant Timoun, mais les effectifs analysés varient en raison de critères de sélection différents (âge de l'enfant par exemple) et de données manquantes selon les paramètres étudiés. En ce qui concerne le dosage du chlordécone dans le plasma, la limite de détection est de 0,06 µg/L dans tous les articles sauf dans l'étude d'Hervé *et al.* où elle est de 0,02 µg/L (Hervé *et al.* 2016).

Pour les 3 autres, il s'agit des données de l'étude cas-témoins Karuprostate.

Ces éléments, notamment à cause de l'absence de répétition des résultats sur d'autres données et/ou par d'autres équipes, doivent donc conduire à une certaine prudence quant à leur robustesse et leur interprétation.

- Certains niveaux d'exposition ont été mesurés par la concentration de chlordécone dans le sang du cordon ou le lait maternel à 3 mois. Or, il demeure une incertitude sur la relation entre ces concentrations et celles dans le sang maternel (voir 3.5.3.3). Ces dernières sont nécessaires pour établir la VTR interne cherchée.

- Il existe une incertitude scientifique dans l'enquête cas-témoin sur les liens entre l'exposition au chlordécone et le cancer de la prostate ainsi que dans l'étude des récurrences de ce cancer (Brureau *et al.* 2019). La distinction entre les cas et les témoins repose sur une pré-sélection des individus fondée sur les niveaux sériques de PSA (prostate-specific antigen). Or, la valeur de PSA pourrait être diminuée par l'exposition à des composés anti-androgéniques (Gilbert *et al.* 2016, Thompson *et al.* 2006). Ainsi une co-exposition à des composés anti-androgéniques d'origine environnementale agissant sur le taux de PSA est susceptible d'entraîner un biais dans le classement des cas et des témoins, puisque le diagnostic de cancer par biopsie n'est réalisé que chez les personnes ayant un taux de PSA supérieur à un seuil fixé. En conséquence, les résultats d'association entre l'exposition au chlordécone et la survenue du cancer de la prostate pourraient être biaisés et la probabilité de récurrence modifiée. Une action des organochlorés sur le PSA a été suspectée à la suite de l'étude *in vitro* de Wong *et al.* (2015) sur le DDT et son métabolite principal DDE, montrant des effets anti-androgéniques aux concentrations de 1 µM et 10 µM. La population antillaise étant contaminée par le DDE autant que par le chlordécone (Emeville *et al.* 2015), la question d'un abaissement du taux de PSA par le DDE est posée ; la question ne concerne pas le DDT dont les concentrations d'imprégnation sont en proportion bien moindres. Les concentrations sériques de DDE dans la population antillaise masculine se situent dans la gamme des concentrations nanomolaires (médiane: 6 nM, 75^e percentile: 13 nM, 90^e percentile : 23 nM) (Emeville *et al.* 2015), soit 50 à 1000 fois plus basses que les concentrations anti-androgéniques *in vitro* rapportées par Wong *et al.*, ce qui atténue la préoccupation relative au biais subodorée. La question d'un effet du chlordécone sur le PSA a été posée aussi, bien que la structure chimique de cet organochloré soit très différente de celle du DDT et du DDE, et que le chlordécone n'ait pas été étudié par Wong *et al.* (2015).

- Pour le chlordécone, aucune donnée épidémiologique publiée à ce jour ne permet de supporter l'hypothèse d'un effet sur le PSA. De plus, Emeville et al (2013) n'ont trouvé aucune association entre la chlordéconémie et le taux d'hormones stéroïdiennes de la population masculine antillaise étudiée par Multigner et al (2010). Cette observation ne va pas dans le sens d'un biais de sélection cas/témoins tel qu'évoqué plus haut.
- Ce biais de sélection ne peut être rejeté en revanche pour le DDE au motif que les concentrations d'imprégnation sont très inférieures aux concentrations effectives *in vitro* (comme expliqué ci-dessus). En effet, si aucune relation entre les taux sériques de DDE et de testostérone n'a été mise en évidence dans la population masculine antillaise par Emeville et al (2013), une association significative a été trouvée avec la dihydrotestostérone (association négative) et l'hormone lutéinique (association positive); un effet anti-androgénique du DDE sur les taux de PSA ne peut être exclu.

Il ressort de ces commentaires que des données chez l'homme seraient nécessaires pour étudier la relation entre concentrations sériques de DDE et taux sanguin de PSA ; ces données permettraient de préciser la nature et l'importance de ce biais potentiel et son impact sur l'observation d'un lien entre l'exposition au chlordécone et l'apparition du cancer de la prostate.

3.4 Révision de la VTR chronique externe

3.4.1 Recensement des VTR chroniques externes

En 1995, l'ATSDR a dérivé un MRL (Minimum Risk Level) de 0,5 µg/kg pc/j, pour une exposition orale chronique sur la base des effets rénaux observés chez les rats auxquels le chlordécone a été administré dans le régime alimentaire pendant une période allant jusqu'à 2 ans (Larson et al. 1979). A partir de cette étude, l'ATSDR a identifié un LOAEL (0,25 mg/kg pc/j pour les effets rénaux), associée à un NOAEL de 0,05 mg/kg pc/j. En effet, pour l'ATSDR, l'effet rénal observé dans l'étude de Larson *et al.* représente l'effet néfaste le plus sensible parmi ceux étudiés et a été sélectionné comme effet critique pour dériver une MRL orale chronique. Le NOAEL a été divisé par un facteur d'incertitude de 100 (10 pour l'extrapolation de l'animal à l'Homme [UF_A] et 10 pour la variabilité humaine [UF_H]), ce qui donne une MRL orale chronique de 0,5 µg/kg pc/j (Faroon et al. 1995).

Cette valeur a été confirmée en 2003 et 2008 par l'Afssa (AFSSA 2003, 2008).

En septembre 2009, l'US EPA propose une RfD (reference dose) par voie orale de 0,3 µg/kg pc/j en se fondant sur la même étude que celle retenue par l'Afssa en 2003 et 2007 (atteinte de la fonction rénale chez le rat avec un NOAEL de 0,05 mg/kg pc/j ; Larson *et al.*, 1979) mais en recourant au calcul d'une « Benchmark dose » (BMD¹⁴)(IRIS 2009). L'US EPA a défini une BMD₁₀ (BMR de 10% d'augmentation des cas de gomérulosclérose) de 0,12 mg/kg pc/j avec une BMD_{10L95} (intervalle de confiance de 95%) de 0,08 mg/kg pc/j. Après application d'un facteur d'incertitude de 100 pour prendre en compte la variabilité inter- et intra-espèce (UF_A = 10, UF_H = 10) et d'un facteur d'incertitude additionnel de 3 traduisant la qualité insuffisante des données expérimentales (UF_D), l'US EPA a proposé cette RfD orale qui reste très proche de celle retenue par l'AFSSA (cf. 0,5 µg/kg pc/j).

¹⁴ La benchmark dose est une dose produisant un effet mesurable correspondant à un niveau de réponse donné (BMR) par rapport à un groupe témoin. Le plus souvent, la limite inférieure de son intervalle de confiance à 95% ou 90% (BMDL_{95%} ou BMDL_{90%}) est utilisée

Plus récemment, l'ATSDR a mis à jour son évaluation toxicologique du chlordécone (ATSDR, 2019 et 2020). Cette mise à jour ne remet pas en question le choix de l'effet critique ni l'étude pivot retenus en 1995. Dans cette mise à jour, d'autres études ont été considérées avant de sélectionner l'effet rénal comme effet critique dans l'étude de Larson *et al.*, 1979 pour la détermination d'un MRL orale chronique de chlordécone. L'ATSDR mentionne l'étude du NCI (1976) chez des rats ayant reçu le chlordécone dans l'alimentation pendant 80 semaines et rapporte les effets néfastes cutanés, hépatiques, hématologiques et neurologiques observés à la plus faible dose testée de 0,4 et 0,9 mg/kg pc/j pour les mâles et les femelles, respectivement. Dans cette même étude portant sur les souris traitées de façon similaire, les effets hépatiques et neurologiques ont été rapportés à la plus faible dose testée de 2,6 mg/kg pc/j pour les mâles et les femelles. L'ATSDR ne mentionne pas les hépatocarcinomes mis en évidence chez les rats femelles (à la dose de 1,3 mg/kg pc/j de chlordécone), et les souris des deux sexes (à la dose de 2,6 mg/kg pc/j) dans ces deux études de cancerogénèse du NCI et n'en tient pas compte dans son évaluation. L'ATSDR a examiné en revanche l'étude de Chu *et al.* et les lésions histopathologiques de la thyroïde (dégénérescence et prolifération de l'épithélium folliculaire) chez des rats mâles Sprague-Dawley traités avec du chlordécone dans le régime alimentaire pendant 21 mois à 0,07 mg/kg pc/j (Chu *et al.* 1981). Cependant, compte tenu de la présence de lésions thyroïdiennes similaires dans les témoins, l'ATSDR a contesté la différence significative des lésions thyroïdiennes rapportées entre les témoins et les rats traités. Par conséquent, les données sur les lésions thyroïdiennes n'ont pas été retenues comme effet critique pour la dérivation du MRL.

Dans la version finale de son rapport (ATSDR 2020), l'ATSDR propose un MRL chronique de 0,9 µg/kg pc/j en remplacement de la précédente valeur de 0,5 µg/kg pc/j (ATSDR 2019, Faroon *et al.* 1995). La valeur de 0,9 µg/kg pc/j est dérivée d'un NOAEL de 0,089 mg/kg pc/j lui-même déduit de la concentration de 1 ppm dans la nourriture rapportée par Larson *et al.* (1979). Il s'agit de la même concentration nominale que celle qui a servi en 1995 et 2019 à l'ATSDR et en 2003 et 2008 à l'AFSSA pour déduire un NOAEL de 0,5 µg/kg pc/j. Cependant, dans sa mise à jour de 2020, l'ATSDR a utilisé les recommandations de l'US-EPA pour convertir¹⁵ des concentrations de ppm en mg/kg pc/j (EPA 1988).

Tableau 6 : Synthèse des VTR chroniques existantes

Organisme		Afssa	US EPA	ASTDR	ASTDR
Année		2003, revu en 2008	2009	1995, 2019 draft	2020
VTR	Dénomination	VTR chronique	RfD	MRL	MRL
	Valeur	0,5 µg/kg pc/j	0,3 µg/kg pc/j	0,5 µg/kg pc/j	0,9 µg/kg pc/j
Effet critique		Effets rénaux			
Espèce		Rat			
Exposition	Voie	Orale (régime alimentaire)			
	Durée	2 ans			
Dose critique (LOAEL/NOAEL +/- BMDL)		NOAEL 1 ppm (et LOAEL 5 ppm)			
		NOAEL = 0,05 mg/kg pc/j	NOAEL = 0,05 mg/kg pc/j	LOAEL = 0,25 mg/kg pc/j NOAEL = 0,05 mg/kg pc/j	LOAEL = 0,45 mg/kg pc/j NOAEL = 0,089 mg/kg pc/j

¹⁵ les doses (mg/kg pc/jour) ont été définies d'une part, en utilisant un « time-weight average » pour estimer le poids moyen de rats (0,254 kg) et d'autre part, la consommation moyenne de nourriture (0,0226 kg/jour) calculée en appliquant une équation allométrique publiée en 1998 par l'EPA.

		BMD ₁₀ = 0,12 mg/kg pc/j BMD _{10L95} = 0,08 mg/kg pc/j		
Ajustement temporel	/	/	/	/
Ajustement allométrique	/	/	/	/
Facteurs d'incertitude	100 UF _A = 10 UF _H = 10	300 UF _A = 10 UF _H = 10 UF _D = 3	100 UF _A = 10 UF _H = 10	100 UF _A = 10 UF _H = 10
Étude(s) source(s)	Larson <i>et al.</i> (1979)			

3.4.2 Proposition d'une nouvelle VTR chronique externe

3.4.2.1 Choix de l'effet critique, de l'étude clé et de la dose critique (POD)

Les trois principales démarches permettant l'élaboration d'une VTR pour le chlordécone et qui ont été examinées par le GT sont les suivantes, par ordre de préférence :

- Exploitation de données épidémiologiques rapprochant des expositions externes à des effets sanitaires. Elle repose sur l'élaboration d'une VTR à partir de données d'exposition dans la population visée en lien avec des effets sanitaires, de manière dose-dépendante. Typiquement, il s'agit d'études visant à estimer la corrélation entre des données d'exposition au chlordécone (par exemple via l'alimentation) et les effets néfastes pouvant en résulter.

Cependant, malgré les qualités *a priori* de ces études, les données de la littérature scientifique qui permettraient d'avoir recours à cette approche pour le chlordécone ne sont pas suffisantes. En effet, une seule étude est disponible (Dallaire et al. 2012) et porte sur l'alimentation postnatale jusqu'à 7 mois et sur des paramètres de santé (acuité visuelle, développement intellectuel et moteur). Cette étude n'a pas montré d'associations statistiquement significatives.

En conséquence, au vu des données disponibles, cette première approche ne paraît pas pertinente.

- Exploitation de données épidémiologiques rapprochant des expositions internes à des effets sanitaires. Elle repose sur l'élaboration d'une VTR à partir des données de concentrations d'un biomarqueur d'exposition interne associées de manière significative ou pas, à des effets sanitaires. La concentration interne maximale qui n'est pas associée à des effets sanitaires néfastes peut être retenue comme une concentration sans effet néfaste observé (NOAEL). La dose d'exposition externe correspondante peut ensuite être calculée à l'aide d'un modèle toxicocinétique (par exemple de type PBPK) validé chez l'humain. Un tel modèle est actuellement en cours d'élaboration (voir projet PK-chlor mentionné préalablement), mais n'est pas disponible au moment de la rédaction de cet avis.

- Exploitation de données provenant d'études toxicologiques. Elle repose sur l'élaboration d'une VTR à partir de données d'exposition de l'animal de laboratoire qui permet d'identifier un NOAEL, un LOAEL ou une BMD suivi de l'application de facteurs d'incertitude. De telles données sont à la base de la VTR actuelle du chlordécone. Toutefois, de nouvelles données de la littérature scientifique, identifiées pour cette expertise, ont conduit le GT à réexaminer les facteurs d'incertitude qui ont été préalablement utilisés pour élaborer la VTR (cf.3.4.2.3).

En l'état actuel des connaissances, le GT propose de réviser la VTR chronique externe sur la base des données toxicologiques disponibles à ce jour chez l'animal et des recommandations méthodologiques de l'ANSES (ANSES 2017b).

Considérant que le chlordécone n'est pas une substance génotoxique, l'approche retenue considère la **présence d'un seuil de toxicité**.

Les effets apparaissant aux plus faibles doses chez l'animal sont :

- Des effets rénaux observés chez le rat dans l'étude de Larson *et al.* (1979), déjà retenue comme étude clé par les différents organismes ayant construit des VTR (LOAEL = 0,25 mg/kg pc/j ; NOAEL = 0,05 mg/kg pc/j)¹⁶,
- Des effets reprotoxiques mis en évidence chez la souris dans l'étude de Legoff *et al.*, 2019 à une seule dose de 0,1 mg/kg pc/j.

L'étude de Legoff *et al.* (2019) apporte des éléments s'ajoutant au corpus de données permettant de réexaminer la VTR de 0,5 µg/kg pc/j dérivée des effets critiques rénaux (Larson *et al.* 1979) :

- Cette étude montre l'existence d'un effet physiologique néfaste, un retard de l'âge de la puberté dans la descendance femelle exposée *in utero* au chlordécone. Elle associe aussi des données mécanistiques qui montrent non seulement une altération de la fonction ovarienne mais expliquent aussi le retard dans l'âge de la puberté.
- La dose de 0,1 mg/kg pc/j, testée par Legoff *et al.* (2019), a été choisie par les auteurs car elle se situe entre le NOAEL (0,05 mg/kg pc/j) et le LOAEL (0,25 mg/kg pc/j) associés aux effets rénaux rapportés dans l'étude de Larson *et al.* (1979). Legoff *et al.* observent une altération fonctionnelle du système de reproduction femelle à cette dose, ce qui permet d'affiner le LOAEL du chlordécone. Par ailleurs, cela implique aussi que le NOAEL reprotoxique se situerait en deçà de la dose de 0,1 mg/kg pc/j.
- Bien que cette étude n'ait pas été configurée pour dériver une VTR, les critères d'évaluation considérés dans cette étude (comme celui relatif à la puberté) figurent parmi ceux pris en compte par l'OCDE pour l'étude de la reprotoxicité. Ainsi, cette étude peut être prise en compte pour mettre à jour la VTR du chlordécone.
- Cette étude confirme les effets reprotoxiques rapportés dans le rapport ATSDR mais qui étaient identifiés chez la souris et le rat à des doses plus élevées (0,6-1,8 mg/kg pc/j). Elle permet donc de mieux situer les niveaux d'action du chlordécone dans l'induction de la reprotoxicité.

¹⁶ La conversion des concentrations de chlordécone dans la nourriture, exprimées en ppm, en mg/kg pc/j pour la construction de la VTR est réalisée par l'ANSES sur la base des approches par défaut recommandées par l'EFSA (EFSA, 2012)

- L'étude de Gely-Pernot *et al.* (2018) montre une action néfaste du chlordécone sur différents paramètres liés à la fonction testiculaire chez la souris, avec un effet trans-générationnel. Elle va dans le sens de la reprotoxicité du chlordécone.
- Le chlordécone, classé comme perturbateur endocrinien de catégorie IV (effets PE démontrés *in vitro* sur cellules humaines) dans la classification DEDuCT (*Database of Endocrine Disrupting Chemicals and their Toxicity Profiles*)¹⁷, a été récemment reclassé en catégorie II (effets PE démontrés *in vivo* chez le rongeur et *in vitro* sur cellules humaines) sur la base de la publication de Legoff *et al.* (2019).

Au regard de ces deux effets, deux approches pourraient être envisagées pour la révision de la VTR :

- 1- Choix de l'effet rénal décrit dans l'étude de Larson *et al.* (1979) comme effet critique : le NOAEL de 0,05 mg/kg pc/j est retenu comme POD pour dériver une nouvelle VTR.
- 2- Choix de l'effet néfaste reprotoxique (retard de l'âge de la puberté), identifiée dans l'étude de Legoff *et al.* (2019) comme effet critique. La dose unique testée de 0,1 mg/kg pc/j serait retenue comme POD pour dériver une nouvelle VTR.

Les avantages et les inconvénients de chaque option sont répertoriés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 7 : Synthèse des avantages et inconvénients des 2 approches possibles pour la construction de la VTR chronique du chlordécone

	Avantages	Inconvénients
OPTION 1 : Larson <i>et al.</i> (1979)	<ul style="list-style-type: none"> Étude avec une large gamme de doses et beaucoup d'animaux Effet rénal le plus sensible NOAEL/LOAEL : étude configurée pour construction de VTR 	<ul style="list-style-type: none"> Effet rénal non encore rapporté chez l'Homme
OPTION 2 : Legoff <i>et al.</i> (2019)	<ul style="list-style-type: none"> Indication d'une toxicité sur la fonction ovarienne pouvant affecté la reproduction¹⁸ Effet associé à un mécanisme d'action La dose montrant un effet se situe entre le LOAEL et le NOAEL dérivés de l'étude de Larson <i>et al.</i> 1979 	<ul style="list-style-type: none"> Une seule dose testée, Étude non configurée pour la construction d'une VTR

¹⁷ DEDuCT : <https://cb.imsc.res.in/deduct/>

¹⁸ Effets sur la durée de la grossesse et la prématurité observés sur les femmes de la cohorte Timoun, en lien avec les concentrations plasmatiques de chlordécone (cf. Tableau 2 et § 0) (Kadhel *et al.* 2014)

Compte tenu de l'analyse critique des études de Larson *et al.* (1979) et de Legoff *et al.* (2019), le GT est parvenu à la conclusion que les travaux de Larson *et al.* (1979) constituaient la base la plus robuste pour établir un POD et en dériver une VTR.

Par ailleurs, les données relatives aux effets rénaux du chlordécone sur les rats, publiées dans l'étude de Larson *et al.* (1979) ont été utilisées par le GT pour modéliser une relation dose-réponse. La modélisation n'a pas permis d'aboutir à une relation dose-réponse qui permettrait de dériver avec robustesse une BMD ou une BMDL. Cela est dû à un manque de puissance lié au faible nombre d'individus aux plus fortes doses. Aussi, le GT considère que les données relatives aux effets rénaux rapportés dans l'étude de Larson *et al.* (1979) ne permettent d'identifier qu'un NOAEL et non de construire une BMD/BMDL.

Le GT retient comme étude clé l'étude de Larson *et al.* (1979) mettant en évidence des effets rénaux, avec comme POD un NOAEL de 0,05 mg/kg pc/j.

3.4.2.2 Ajustement allométrique

Pour réduire la valeur de l'incertitude sur la variabilité inter-espèce, un ajustement allométrique a été réalisé. Une dose équivalente humaine (HED = Human Equivalent Dose) a été calculée à l'aide de l'équation suivante :

$$\text{Dose équivalente Humaine} = \text{Dose animale} \times \left(\frac{\text{Poids animal}}{\text{Poids Homme}} \right)^{1/4}$$

Avec Poids_{Homme} = 70 kg

Poids_{animal} = 300 g. En fin d'étude (semaine 104), les animaux présentaient une perte de poids importante sans explication claire. Ainsi, le GT a décidé d'utiliser le poids moyen des femelles à 78 semaines (les femelles montrant un retard de croissance à des doses plus faibles que chez les rats mâles).

Soit une dose critique **NOAEL_{HED} = 0,013 mg/kg/j**

3.4.2.3 Choix des facteurs d'incertitude

Le calcul de la VTR à partir du NOAEL_{HED} a été effectué à l'aide des facteurs d'incertitude suivants (ANSES 2017b) :

- Variabilité inter-espèces (UF_A) : 2,5

L'ajustement allométrique a permis de calculer une dose équivalente humaine, à l'aide de l'équation précédente (cf. 3.4.2.2). Pour tenir compte de la variabilité toxicodynamique et d'incertitudes résiduelles, un facteur d'incertitude supplémentaire a été fixé à 2,5 selon les recommandations de l'OMS-IPCS (OMS-IPCS, 2005) et sur la base des pratiques de l'ANSES.

- Variabilité interindividuelle (UF_H) : 10

Aucune donnée scientifique permettant de réduire la valeur par défaut n'étant disponible, la valeur de 10 est utilisée.

- Transposition subchronique à chronique (UFs) : 1
- Utilisation d'un NOAEL (UF_{B/L}) : 1
- Insuffisance des données (UF_D) : 3

Les études de Legoff *et al.* (2019) et de Gely-Pernot *et al.* (2018), suggèrent un potentiel reprotoxique chez la souris dès 0,1 mg/kg pc/j. Le GT considère qu'on ne peut donc exclure que ce type d'effet se produise à des doses plus faibles.

Bien que les études de Legoff *et al.* (2019) et de Gely-Pernot *et al.* (2018) ont été conduites chez des souris, des effets reprotoxiques ont également été rapportés chez le rat après exposition gestationnelle au chlordécone à des doses cependant plus élevées que celles induisant une toxicité rénale (ATSDR 2019) : augmentation des mort-nés et diminution de la viabilité postnatale ; diminution du poids fœtal ou néonatal, de l'ossification du squelette et anomalies et malformations chez les petits ; anovulation et œstrus vaginal persistant chez la progéniture femelle. Par ailleurs, l'étude de Larson *et al.* (1979) mentionne (sans plus de détails) que le chlordécone après 3 mois de traitement aux deux plus fortes doses a diminué de manière significative les ratios testicules/poids corporel. Egalement, dans cette étude, l'exposition au chlordécone après 1 an d'exposition a augmenté ce ratio chez les animaux exposés à une dose inférieure aux doses précédentes. Les analyses histopathologiques ont montré également une hypertrophie testiculaire plus sévère aux doses les plus élevées.

Le GT considère qu'il existerait un effet reprotoxique plus sensible, mis en évidence chez la souris, que les effets liés à une toxicité générale rapportés chez le rat. Il existe ainsi une incertitude sur l'effet critique.

En l'état actuel des connaissances, le GT retient le principe de pondérer la VTR existante au moyen d'un UF_D qui rend compte d'un potentiel reprotoxique à une dose inférieure à la LOAEL de l'étude de Larson *et al.* (1979). Un UF_D de 3 constitue une valeur qui permettrait de faire preuve d'une prudence raisonnable. Un facteur inférieur à 3 a été jugé insuffisant pour rendre compte des préoccupations résultant d'un potentiel reprotoxique. Cependant, un facteur supérieur à 3 a été jugé trop conservateur car les conséquences des anomalies épigénétiques, génétiques et développementales enregistrées dans l'étude de Legoff *et al.*, (2019) mériteraient d'être explorées dans des conditions d'essais standardisés. Le choix de cet UF_D est en accord avec une approche similaire choisie par l'ATSDR pour le Mirex, évalué parallèlement au chlordécone (ATSDR 2019). Le Mirex et le chlordécone sont des substances structurellement similaires, étant des dérivés hautement chlorés du cyclopentadiène. L'ATSDR (2019, 2020) a utilisé un facteur 3 (Modifying factor) pour protéger de la toxicité développementale du Mirex et l'a ajouté aux facteurs d'incertitude inter-(10) et intra-espèce (10) appliqués pour dériver un MRL (minimum risk level) chronique du NOAEL correspondant aux lésions hépatiques.

Un facteur d'incertitude global de 75 est donc utilisé pour la construction de la VTR externe.

3.4.2.4 Proposition de VTR externe chronique et niveau de confiance

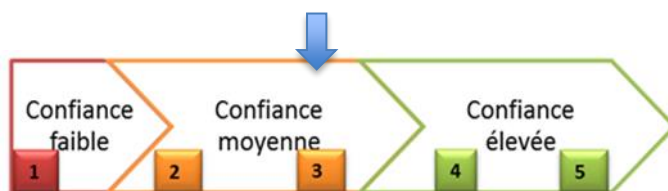
$$VTR = \frac{NOAEL_{HED}}{UF_A \cdot UF_H \cdot UF_D} = \frac{0,013}{2,5 \times 10 \times 3} = 0,17 \mu\text{g/kg pc/j}$$

Le GT propose ainsi une VTR de 0,17 µg/kg pc/j pour tenir compte des risques de toxicité chronique liés à l'exposition par voie orale au chlordécone, en considérant les données récentes relatives aux effets sur la reproduction.

Le niveau de confiance global vis-à-vis de cette VTR externe a été estimé en se fondant sur différents critères, tels que mentionnés dans le guide méthodologique ANSES (ANSES 2017b) : la nature et la qualité du corpus de données, le choix de l'effet critique et le mode d'action, de l'étude clé et de la dose critique.

Les données sont nombreuses mais la question des effets reprotoxiques reste posée (niveau de confiance sur la nature et la qualité des données 4/5). Si les données sont plutôt convergentes, l'effet critique (rénal) retenu n'a pas été rapporté jusqu'à présent chez l'Homme. Une analyse de la cohérence animal/Homme n'est pas envisageable car les mécanismes conduisant à la glomérulosclérose chez le rat ne sont pas spécifiquement connus. L'hypothèse par défaut d'une transposabilité est donc conservée (niveau de confiance pour le choix de l'effet critique 3/5). L'étude de Larson *et al.* (1979) est de bonne qualité (6 doses testées) et couvre une durée d'exposition suffisante (niveau de confiance pour le choix de l'étude clé 4/5). Toutefois, cette étude n'a pas permis le calcul d'une BMD/BMDL en raison de la mortalité élevée aux trois plus fortes doses testées (niveau de confiance pour le choix de la dose critique 2/5). Le niveau de confiance global¹⁹ est estimé à 3/5.

Un niveau de confiance global moyen a été attribué à cette VTR externe de 0,17 µg/kg pc/jour, en fonction des trois niveaux de confiance possibles (faible, moyen ou fort) proposés par l'ANSES.



Source : adapté du schéma proposé dans le guide de construction des VTR (ANSES 2017b)

3.5 Établissement d'une VTR interne chronique

3.5.1 Considérations générales sur la méthodologie retenue pour l'établissement de la VTR interne

Une VTR interne correspond à un niveau de charge corporelle en dessous duquel la probabilité d'apparition d'effets sur la santé est considérée comme négligeable chez l'Homme. Elle est utile lorsque les substances sont persistantes et que leur toxicité dépend de la charge corporelle totale plutôt que de l'exposition à un temps donné.

Une telle valeur avait, par exemple, été proposée par l'ANSES pour les PCB en 2011 (ANSES 2011). Cette valeur équivaut donc à une VTR²⁰ qui serait exprimée en dose interne et non pas en dose externe comme cela est plus classiquement pratiqué. Il s'agit d'une valeur permettant d'évaluer le risque à l'échelle de la population, elle ne se substitue pas à un seuil de dépistage individuel.

¹⁹ Le niveau de confiance global résulte de la combinaison, avec des pondérations différentes, des niveaux de confiance intermédiaires définis pour les éléments clés cités préalablement.

²⁰ L'ANSES précise les définitions des VTR dans son rapport de 2017 (ANSES 2017b) :

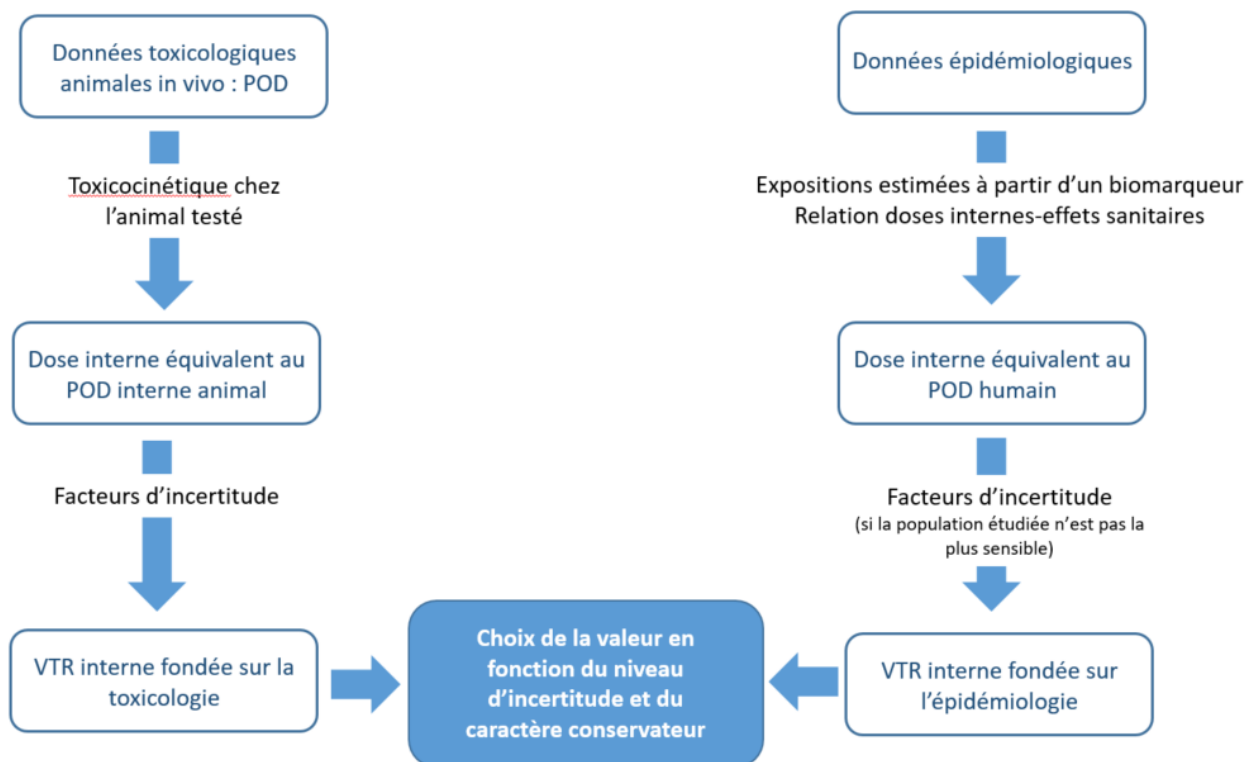
- Les VTR « à seuil de dose » correspondent à une estimation de la quantité de substance à laquelle un individu peut théoriquement être exposé sans constat d'effet sanitaire néfaste et s'expriment comme des doses journalières ingérées ou des concentrations dans l'air inhalé.
- Les VTR « sans seuil de dose » sont construites dans le cas de substances pour lesquelles l'effet peut apparaître quelle que soit la dose reçue et concerne, pour l'essentiel, des effets cancérogènes génotoxiques directs. Elles se définissent comme une augmentation de la probabilité, par rapport à un sujet non exposé, qu'un individu exposé lors de sa vie entière à une unité de dose de la substance développe la pathologie. Elles s'expriment sous la forme d'un excès de risque unitaire (ERU).

Ces VTR internes permettent de rendre compte des expositions intégrées (voie respiratoire, digestive, cutanée). Dans ce cas, la VTR interne correspond à la concentration d'une substance mesurée dans le sang ou un excréta (urine ou air exhalé par exemple). La VTR interne est déduite, soit de la corrélation entre les variations de l'indicateur biologique et le risque de survenue d'un effet critique, soit de la relation entre les variations de l'exposition externe et celles de l'indicateur biologique. Dans ce dernier cas, la dose critique retenue est convertie en dose interne en tenant compte de la biodisponibilité de la substance, qui dépend entre autres du facteur d'absorption pour la voie orale, respiratoire ou cutanée et des paramètres physiologiques de l'espèce étudiée (Homme, rat, souris, etc.).

En ce qui concerne le chlordécone, la VTR interne sera établie à partir de la mesure du chlordécone dans le plasma car les études épidémiologiques disponibles pour l'évaluation des effets sur la santé de l'exposition à de faibles doses de chlordécone s'appuient sur des dosages plasmatiques obtenus à partir de sang adulte ou de cordon.

Le dosage du chlordécone dans le compartiment sanguin ou plasmatique est un bon indicateur d'une exposition récente et passée, sans pour autant refléter une exposition très ancienne/sur de nombreuses années. Avec une demi-vie d'élimination sanguine estimée entre 60 et 160 jours chez l'Homme, il faudrait entre 8 mois et presque 2 ans pour éliminer 94% du CLD du compartiment sanguin. Par ailleurs, le dosage actuel de chlordécone dans le plasma ne tient pas compte de son principal métabolite, le chlordécol et de sa fraction glucuroconjuguée. Mais le manque de données toxicocinétiques sur ce métabolite et de moyens analytiques pour le mesurer ne permet pas de le considérer pour la biosurveillance.

Considérant que le chlordécone n'est pas une substance génotoxique, l'approche retenue se fonde sur la présence d'un seuil de toxicité. Deux approches principales permettent d'élaborer une VTR interne à seuil : elles sont schématisées dans la figure ci-dessous puis explicitées plus en détails.



21

Figure 3: Synthèse des 2 approches suivies pour l'établissement de la VTR interne du chlordécone

Une approche qui s'appuie sur les données épidémiologiques (à droite de la figure 3) consiste à identifier la concentration maximale d'un biomarqueur ne produisant aucun effet sanitaire néfaste chez l'Homme. Lorsque cette valeur provient directement d'études menées chez l'Homme, comme dans le cas d'enquêtes épidémiologiques bien conduites sur une population représentative de celle à protéger, c'est cette valeur qui devrait être considérée comme la plus fiable à des fins de prévention d'effets sanitaires néfastes. Bien entendu, les études doivent concerner les populations les plus sensibles. Le GT a cherché à définir les valeurs critiques d'imprégnation à partir du corpus de données issues des études épidémiologiques.

Une approche fondée sur des données toxicologiques (à gauche de la figure 3) lie une mesure de l'exposition externe (par exemple via l'alimentation des rongeurs) à la mesure d'un biomarqueur. Cette relation peut être établie empiriquement ou encore être estimée à partir de modèles toxicocinétiques, comme le propose l'approche « *biomonitoring equivalent* » (BE) (cf.3.5.2).

Le GT a choisi de suivre ces deux approches en parallèle qui sont décrites dans les chapitres 3.5.2 et 3.5.3.

3.5.2 Proposition d'une VTR interne à partir des données toxicologiques

Dans le cas spécifique du chlordécone, il n'existe actuellement pas de VTR établie sur la base d'études humaines évaluant la relation dose-réponse entre l'exposition externe au chlordécone, par

²¹ POD : point de départ d'une évaluation toxicologique

l'ingestion ou l'inhalation, et un effet sanitaire critique. Si une telle VTR était disponible, il faudrait idéalement utiliser un modèle toxicocinétique chez l'Homme pour traduire cette VTR externe en VTR interne (la voie 1 du schéma de la Figure 4).

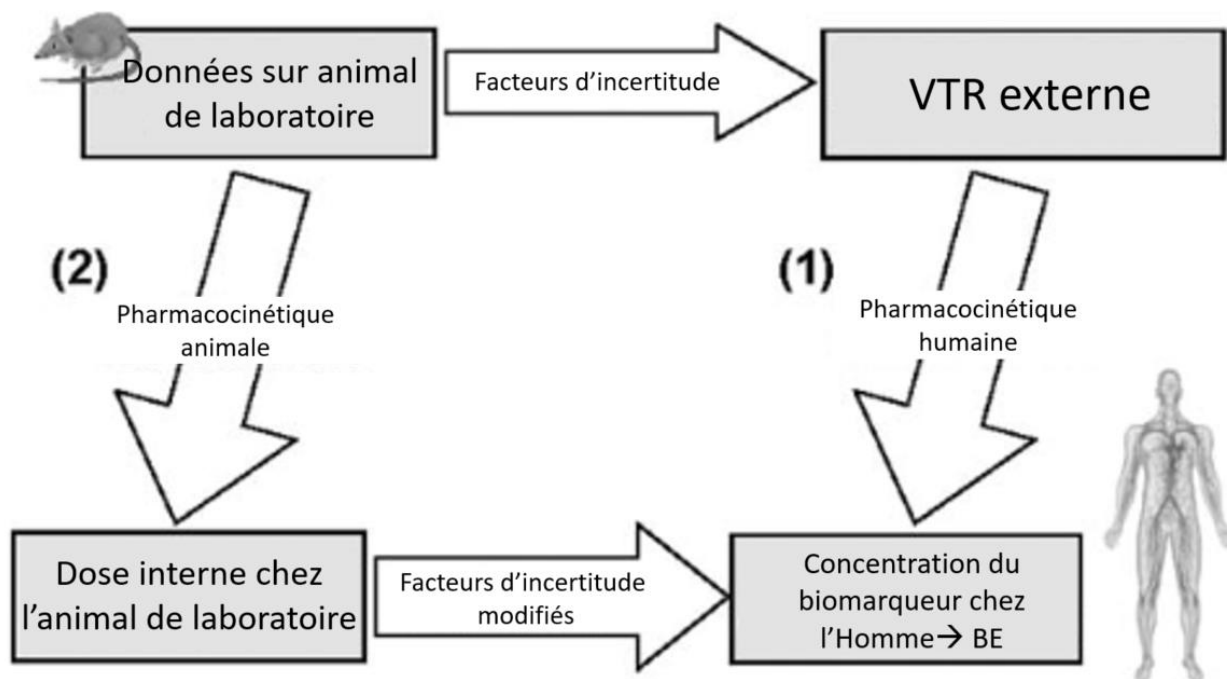


Figure 4: Approches visant l'obtention de BE selon la publication de Hays et al. 2008

La VTR est fondée sur l'étude de Larson *et al.* (1979) dans laquelle les rats ont été exposés au chlordécone par l'alimentation. Il existe par ailleurs un modèle toxicocinétique chez le rat qui permet de transposer les doses ingérées en concentrations sanguines de chlordécone (Belfiore *et al.* 2007). À partir de l'étude de toxicité du chlordécone ingéré chez le rat de Larson *et al.* (1979), il est possible en utilisant les facteurs d'incertitude appropriés, d'estimer la VTR interne correspondante. C'est l'approche proposant des « Biomonitoring Equivalent » (BE) décrite ci-dessous et présentée dans la voie 2 du schéma de la Figure 4.

L'approche utilisée pour l'élaboration des BE a fait l'objet d'un atelier organisé aux États-Unis en 2007. Cet atelier a regroupé des experts scientifiques tant du milieu académique/universitaire que de l'industrie qui ont publié les lignes directrices pour la construction de BE (Hays *et al.* 2008). Cette approche a permis de définir les VTR internes d'une trentaine de substances dont par exemple le 2,4-D, le chlordane ou l'hexachlorobenzène (Aylward and Hays 2008, Aylward *et al.* 2010, Singh *et al.* 2019)

Les BE ont été définis comme la concentration d'une substance mère ou de son métabolite dans un fluide biologique, équivalant à sa VTR (ou à la VTR de la substance parente en cas de métabolites) (Hays *et al.* 2008). Ce concept est fondé sur une transformation simple des VTR existantes en une concentration de biomarqueur. Néanmoins, il a été souligné par les experts que l'utilisation de données de toxicocinétiques pour estimer une dose interne associée à une dose externe nécessitait de reconsidérer les approches d'extrapolation (c'est-à-dire les facteurs d'incertitude) utilisées lors de la construction des VTR, et de repartir des POD²². Plusieurs approches différentes en termes de

²² POD : point de départ d'une évaluation toxicologique.

complexité et de robustesse sont possibles (Figure 4, développée dans Hays *et al.* 2008). On distingue trois types de BE: BE, BE_{POD}, BE_{POD_animal}

BE

Les BE à proprement parler sont élaborés à partir d'une VTR externe. L'élaboration des BE nécessite l'existence d'un modèle toxicocinétique humain pour traduire ces VTR externes en concentrations d'un biomarqueur qui leur correspondent. Cette approche est fondée sur les données de pharmacocinétique humaine (correspondant à la voie 1 de la Figure 4). Comme elle dérive d'une VTR, elle contient déjà des facteurs d'incertitude et ne nécessite donc aucun autre ajustement. Il est donc possible de la considérer directement comme la VTR interne selon le niveau de confiance attribuable au modèle toxicocinétique utilisé.

BE_{POD}

Dans l'expression BE_{POD}, le POD correspond à un NOAEL, un LOAEL ou à une BMD(L) tirée d'une ou de plusieurs études humaines fondées sur des expositions externes. Un modèle toxicocinétique validé chez l'Homme est ensuite utilisé pour estimer la concentration d'un biomarqueur associé à ce POD. Des facteurs d'incertitude peuvent être appliqués à ce BE_{POD} pour aboutir à la VTR interne.

BE_{POD_animal}

Comme pour le BE_{POD}, le BE_{POD_animal} provient d'un NOAEL, LOAEL ou BMD(L), mais obtenu cette fois chez l'animal et non pas à partir d'études chez l'Homme. Il implique également de disposer d'un modèle toxicocinétique permettant de transformer le POD externe en concentration interne d'un biomarqueur. La transformation de cette dernière en BE_{POD} équivalent chez l'Homme implique l'utilisation de facteurs d'incertitude toxicocinétiques et toxicodynamiques pour tenir compte de l'extrapolation inter-espèces, de l'animal à l'Homme. Comme cette valeur est tirée d'un POD, elle nécessite la considération d'autres facteurs d'incertitude (UF_s, UF_{B/L}, UF_D, etc.) pour la transformer en VTR interne.

En l'absence d'un modèle PBPK humain, le GT décide de retenir l'approche conduisant à déterminer un BE_{POD_animal}. Selon la même logique que celle explicitée en amont pour la construction de la VTR externe, le POD animal retenu est le NOAEL de 50 µg/kg pc/j associé aux effets rénaux (Larson *et al.* 1979). Dans ce chapitre, sont explicitées les différentes étapes conduisant à la détermination de la VTR interne, à savoir :

- La détermination de la dose interne critique chez le rat correspondant au NOAEL de 50 µg/kg pc/j (étape 1).
- La détermination de la VTR interne à partir de la dose interne critique chez le rat (étape 2).

3.5.2.1 Étape 1 : Détermination de la dose interne critique chez le rat

Modèle toxicocinétique retenu

À ce jour, seulement 3 études ont été publiées sur la modélisation toxicocinétique à base physiologique (PBPK) du chlordécone et celles-ci étaient toutes conduites chez le rat (Belfiore *et al.* 2007, Bungay, Dedrick, and Matthews 1979, 1981). L'étude de Bungay *et al.* (1981), est une étude théorique où le potentiel de développer un modèle PBPK chez l'humain est discuté. Ces mêmes auteurs ont publié un article faisant suite au premier et ont développé un modèle PBPK pour le chlordécone chez le rat en particulier pour le transport entérique. Ce modèle rendait bien compte de la cinétique dans les 4 premières heures après l'administration orale et intraveineuse mais l'étude

ne valide pas le modèle sur des périodes plus longues. Le modèle est décrit par 5 compartiments (sang, tissu adipeux, gras, foie, muscles, et peau) ainsi que le tractus gastro-intestinal qui est segmenté en 6 segments en série représentant l'estomac, 3 sections de l'intestin grêle, le caecum et le gros intestin (Figure 5). Les compartiments tissulaires sont subdivisés en matrice cellulaire et espace vasculaire (peau, muscle, gras, foie), alors que les segments du tractus gastro-intestinal ont une 3^e subdivision qui est la lumière de l'intestin pour permettre de décrire une limitation de l'absorption tissulaire par la diffusion. Une élimination par excrétion biliaire est décrite avec une possibilité de réabsorption hépatique.

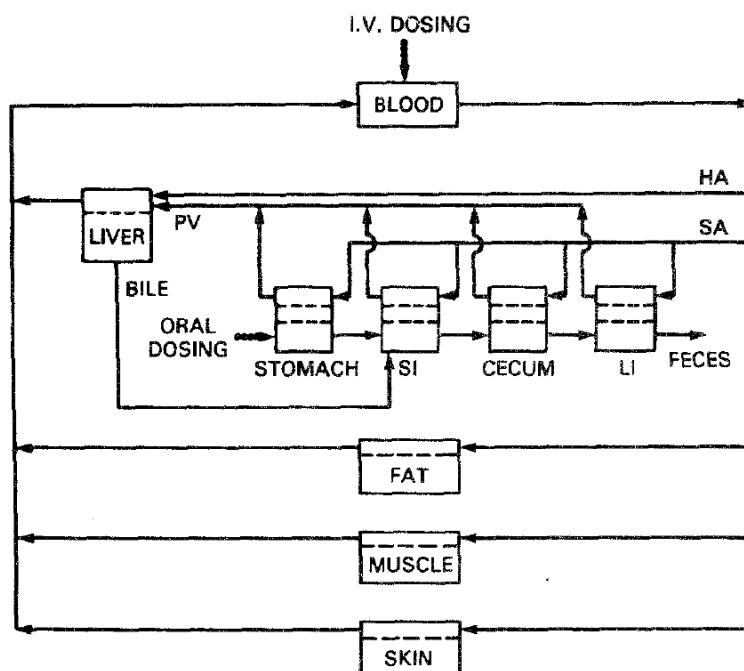


Figure 5: Modèle de la chlordécone chez le rat tiré de Bungay *et al.* (1981)

Une autre étude plus récente (Belfiore *et al.* 2007) présente un modèle qui a été validé sur les données allant jusqu'à 4500 heures suite à une exposition orale. Ce modèle comporte 4 compartiments, c.-à-d., les tissus richement et pauvrement perfusés, la graisse, et le foie avec une élimination du premier ordre dans le foie (Figure 6). Comparativement au modèle de Bungay *et al.*, aucune limitation par la diffusion n'a été nécessaire pour décrire la cinétique du chlordécone, par contre, une forte liaison aux protéines plasmatiques et hépatiques (>95 %) a dû être considérée pour décrire la forte accumulation dans le foie comparativement aux autres tissus.

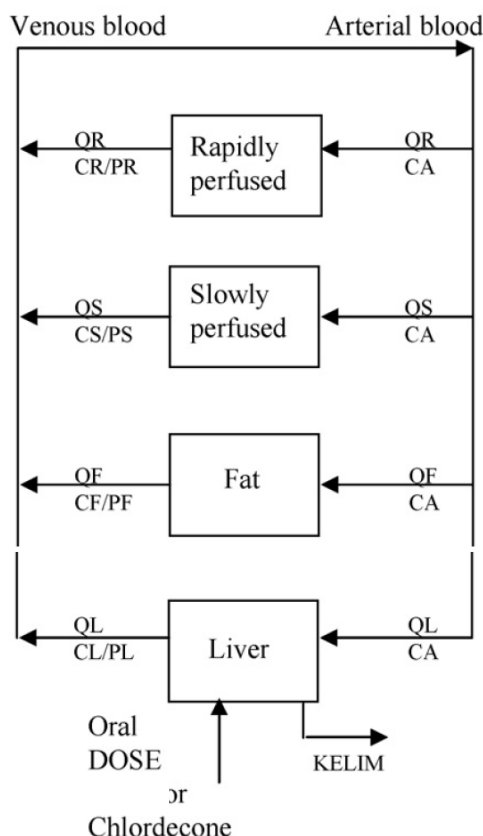


Figure 6 : Modèle de la chlordécone chez le rat tiré de Belfiore *et al.* (2007)

Paramétrage du modèle PBPK de Belfiore *et al.* 2007

Afin de déterminer la concentration plasmatique qui est reliée au NOAEL identifié chez le rat, la modélisation PBPK a été utilisée pour simuler le scénario d'exposition de l'étude de Larson *et al.* (1979). En se fondant sur les travaux de Belfiore *et al.* (2007), un modèle PBPK du chlordécone a été recodé et adapté pour réaliser les simulations nécessaires. Des modifications ont été apportées afin :

- 1- d'avoir un modèle qui fonctionne sur le logiciel Matlab/Simbiology
- 2- d'obtenir la meilleure corrélation possible entre les simulations et les concentrations hépatiques, adipeuses et sanguines rapportées dans l'étude de Belfiore *et al.* (2007)

Le détail de ces modifications est explicité en annexe 6.5.

Avec ce modèle modifié, des simulations ont ensuite été effectuées afin de s'assurer que les cinétiques expérimentales chez le rat pouvaient bien être simulées. Il a été possible de reproduire ces cinétiques, uniquement en modifiant la valeur de la capacité maximale de liaison hépatique de 370 à 800 nmol/g foie et la constante d'élimination de 0,06 à 0,2 L/h.

L'ajustement du modèle avec 3 jeux de données expérimentales (administration orale de 40 mg/kg chlordécone (Egle Jr *et al.* 1978, Hewitt, Ayotte, and Plaa 1986) et de 50 mg/kg chlordécone (Hewitt, Ayotte, and Plaa 1986) est disponible en annexe 6.6.

Avec ce modèle PBPK du chlordécone, l'exposition animale à partir du point de départ toxicologique identifié ($50 \mu\text{g}/\text{kg pc}/\text{j}$) (Larson et al. 1979) a été reproduite afin de simuler la chlordéconémie associée. Dans cette étude, des rats mâles avec un poids initial de 60 g ont été exposés à $50 \mu\text{g}/\text{kg pc}/\text{j}$ de chlordécone pendant 24 mois. Les résultats de cette simulation sont présentés dans la **Figure 7**. La concentration sanguine supposée atteinte en fin de vie (24 mois) est de $55 \mu\text{g}/\text{L}$, $35 \mu\text{g}/\text{L}$ à 6 mois et $42 \mu\text{g}/\text{L}$ à 12 mois.

L'âge de 6 mois correspond à l'âge à partir duquel les premiers signes de perturbation rénale (protéinurie) apparaissent, même si les gloméruloscléroses sont confirmées par des analyses histologiques réalisées plus tard, entre un an et deux ans (Larson et al. 1979).

Il a été considéré que la concentration sanguine chez le rat à l'âge de 6 mois ($35 \mu\text{g}/\text{L}$ de sang) pouvait correspondre à la concentration interne critique chez le rat.

Cette concentration sanguine correspond à une concentration plasmatique de $41 \mu\text{g}/\text{L}$ en considérant un facteur de conversion de 1,18 décrit par Bungay *et al.* en 1979.

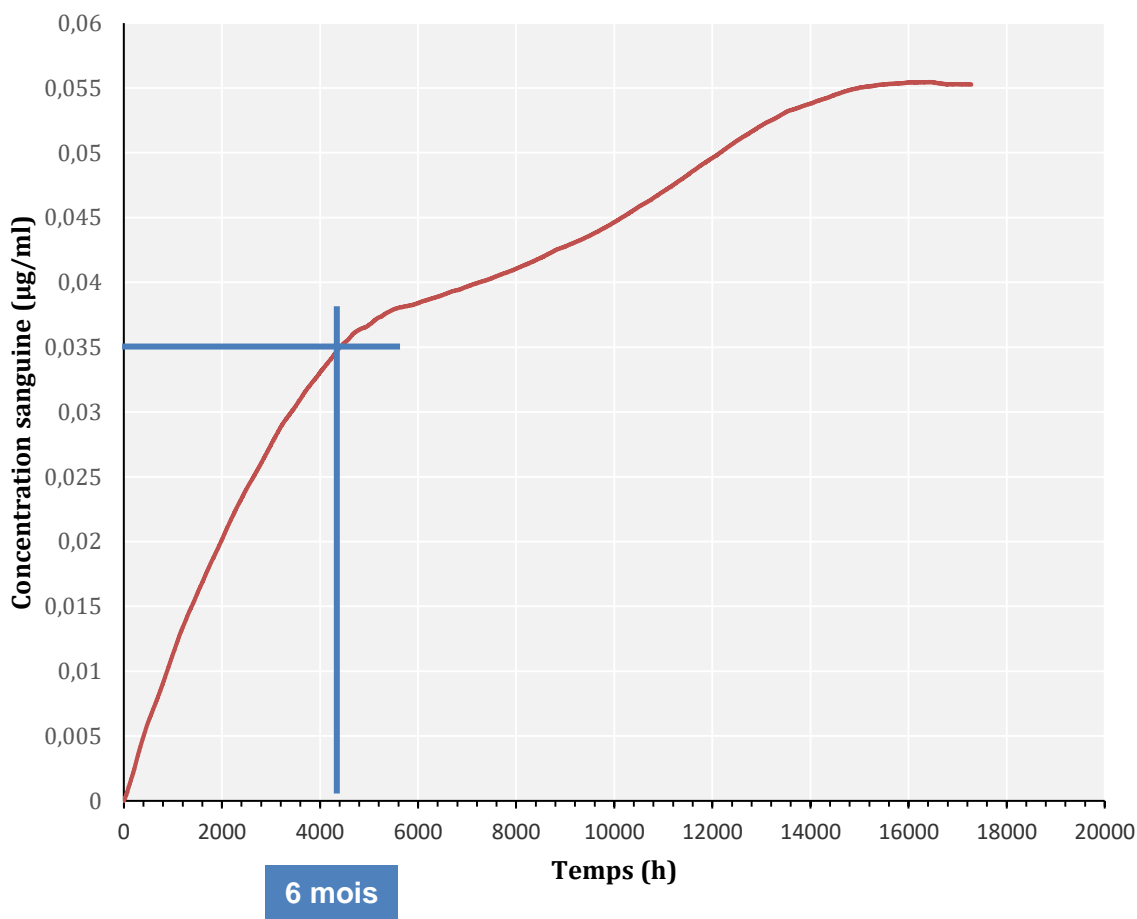


Figure 7 : Simulation de la chlordéconémie chez des rats exposés à $50 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$ durant 24 mois par administration orale. Les rats ont 60 g au début de l'exposition.

3.5.2.2 Étape 2 : transposition à l'Homme de la dose interne critique chez le rat et proposition d'une VTR interne

Le modèle PBPK utilisé a permis d'obtenir la concentration interne de chlordécone dans le plasma du rat n'entraînant pas d'effets néfastes. Cette chlordéconémie déterminée à partir du NOAEL de l'étude de Larson *et al.* (1979), est de 41 µg/L de plasma.

L'étape suivante consiste à transposer cette valeur chez le rat en une valeur critique chez l'humain, c'est-à-dire la VTR interne recherchée.

Le calcul de la VTR interne à partir de la chlordéconémie critique chez le rat a été effectué à l'aide des facteurs d'incertitude suivants (ANSES 2017b) :

- Variabilité inter-espèces ($UF_A = UF_{A-TK} + UF_{A-TD}$) : 10

Dans le cadre de l'approche « Biomonitoring Equivalent », des lignes directrices sur la façon de procéder à cet exercice, notamment sur l'utilisation des facteurs d'incertitude appropriés, ont été publiées par Hays *et al.* (Hays *et al.* 2008). L'application de ces lignes directrices au cas du chlordécone est mentionnée dans la Figure 8.

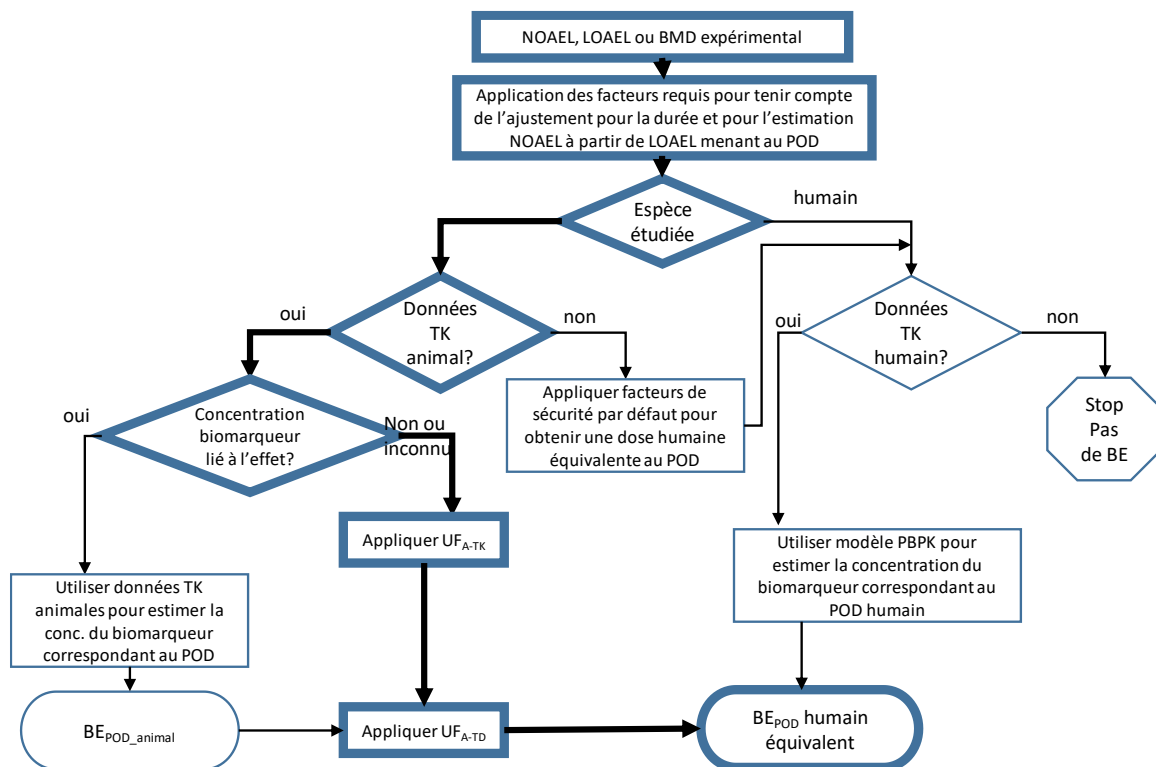


Figure 8 : Application du schéma décisionnel de Hays *et al.* 2008 au cas du chlordécone. La voie suivie est marquée par les encadrements et flèches plus épaies.

L'étude de Larson *et al.* (1979) qui a permis d'identifier le POD (50 µg/kg pc/j) est une étude chronique n'ayant pas nécessité d'ajustement temporel. L'espèce considérée est le rat, espèce pour laquelle les données cinétiques pour le chlordécone sont exploitables (notamment via le modèle PBPK). Cependant, les données disponibles ne permettent pas d'affirmer que le chlordécone lui-même, mesuré dans le sang, est un biomarqueur d'exposition relié directement aux effets de toxicité.

En effet, les données de biotransformation du chlordécone sont trop parcellaires pour déterminer précisément si le chlordécone sérique (et non un de ses métabolites) est bien corrélé aux effets toxiques rénaux rapportés chez le rat dans l'étude de Larson et *al.* (1979). Ainsi un UF_A de 10 reprenant ses deux composantes toxicocinétique (UF_{A-TK}) et toxicodynamique (UF_{A-TD}) est nécessaire.

- Variabilité interindividuelle (UF_H) : 3,16

À partir du POD_{animal} , une valeur critique interne associée chez le rat a été estimée. Cette valeur a ensuite été extrapolée à l'humain pour obtenir une dose interne humaine en appliquant un UF_A de 10. À cette étape, il est nécessaire de statuer s'il y a une incertitude liée à la variabilité humaine toxicocinétique (UF_{H-TK}) et toxicodynamique (UF_{H-TD}).

En ce qui concerne la prise en compte d'une variabilité entre individus sur un plan toxicodynamique aucune donnée n'est actuellement disponible pour s'en affranchir.

En revanche, pour ce qui est de la composante toxicocinétique, la VTR interne étant exprimée en concentration sanguine, il n'est plus nécessaire de tenir compte de la variabilité dans les processus d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'élimination chez l'humain. Cette composante de la variabilité qui doit s'appliquer à une concentration externe, n'est pas justifiée dans le cas d'une VTR interne. Il est donc raisonnable de s'affranchir de cette composante. Le GT retient la valeur de 1 pour l' UF_{H-TK} et la valeur de 3,16 pour l' UF_{H-TD} .

Ainsi, selon les recommandations du guide de construction des VTR de l'ANSES (2017b), **un UF_H de 3,16 a été retenu :**

$$UF_H = UF_{H-TD} \times UF_{H-TK} = 3,16 \times 1$$

Avec :

UF_{H-TD} : composante toxicodynamique = 3,16

UF_{H-TK} : composante toxicocinétique = 1

- Transposition subchronique à chronique (UF_S) : 1
- Utilisation d'un NOAEL ($UF_{B/L}$) : 1
- Insuffisance de données (UF_D) : 3

Le POD retenu est identique à celui retenu pour l'établissement de la VTR externe chronique. Dans la même logique, il a été considéré un **UF_D de 3**, pour tenir compte de l'absence de données suffisantes en lien avec les possibles effets reprotoxiques du chlordécone (cf. 3.4.2.3).

Ainsi, un facteur d'incertitude global de 95 (3,16x10x3) a été appliqué à cette valeur critique interne chez le rat.

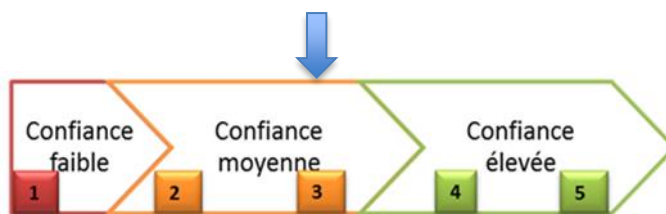
3.5.2.3 Proposition d'une VTR interne déterminée à partir des données toxicologiques et de son niveau de confiance associé

En l'état actuel des connaissances et selon l'approche consistant à déterminer un BE_{POD_ANIMAL} , la VTR interne chronique définie pour le chlordécone serait de 0,43 µg/L de plasma humain :

$$\text{VTR chronique interne} = \frac{\text{POD animal interne}}{UF_A \cdot UF_H \cdot UF_D} = \frac{41}{10 \cdot 3,16 \cdot 3} = 0,43 \text{ µg/L de plasma humain}$$

Cette VTR interne s'appuie sur le même corpus de données que la VTR externe définie précédemment. Elle repose sur le même effet critique et la même étude pivot que celle qui a servi de base à la VTR externe. L'établissement du niveau de confiance de cette VTR interne suit donc la même logique que celle retenue pour l'élaboration du niveau de confiance de la VTR externe (cf. 3.4.2.4 Proposition de VTR externe chronique et niveau de confiance). Cependant en ce qui concerne le passage particulier à la dose interne, l'utilisation d'un modèle PBPK pour simuler la cinétique chez le rat rend compte d'une variabilité interindividuelle plus faible dans cette espèce ce qui diminue l'incertitude relative à la VTR sans que cela n'impacte le niveau de confiance global²³ (3/5).

Ainsi un niveau de confiance global moyen a été attribué à cette VTR interne de 0,43 µg/L, en fonction des trois niveaux de confiance possibles (faible, moyen ou fort) proposés par l'ANSES.



Source : adapté du schéma proposé dans le guide de construction des VTR (ANSES 2017b)

3.5.3 Proposition d'une VTR interne à partir des données épidémiologiques

Le GT s'est appuyé sur les recommandations établies dans le guide de construction des VTR (ANSES 2017b). L'évaluation des études épidémiologiques a ainsi considéré plusieurs paramètres : (i) la prise en compte des facteurs de confusion, d'interaction et des biais ; (ii) la mesure des expositions ; (iii) le choix de l'effet analysé ; (iv) la puissance ; (v) le lien causal existant ou suspecté entre l'exposition et l'effet.

3.5.3.1 Méthode générale pour déterminer les NOAEL/LOAEL et choix du paramètre de santé

De façon générale, les données épidémiologiques sont des données d'observation. Il n'y a donc pas de schéma expérimental pour fixer une distribution des doses étudiées comme cela peut être fait en toxicologie. En ce qui concerne le chlordécone, les études épidémiologiques disponibles ne sont pas des études sur des échantillons représentatifs de la population. Si cette absence de représentativité ne permet pas d'estimer la répartition du niveau d'exposition au chlordécone ni la fréquence des pathologies dans l'ensemble de la population, elle ne pose pas de problème pour

²³ Le niveau de confiance global résulte de la combinaison, avec des pondérations différentes, des niveaux de confiance intermédiaires définis pour les éléments clés cités préalablement.

comparer les niveaux d'exposition entre eux, et en particulier les différents niveaux d'exposition par rapport à un niveau de référence correspondant au niveau d'exposition le plus faible détecté dans la population d'étude.

Les résultats des enquêtes épidémiologiques sont exprimés en Odds ratios (OR), si le paramètre de santé est qualitatif, ou exprimée en différences, s'il est quantitatif, quantifiant l'écart entre chaque catégorie d'exposition et la catégorie de référence. Ces résultats permettent donc de déduire les valeurs seuil au-delà desquelles les OR ou différences sont statistiquement significatifs, ce qui a permis de déterminer un NOAEL et un LOAEL pour les différents paramètres de santé étudiés.

La VTR interne correspond à un niveau de charge corporelle en dessous duquel la probabilité d'apparition d'effets sur la santé est considérée comme négligeable chez l'Homme.

Dans le cas où des doses internes chez l'homme sont disponibles, comme c'est le cas ici, la VTR interne peut être directement dérivée de ces données si un NOAEL ou un LOAEL peut être estimé à partir des OR ou des différences par rapport à la catégorie de référence.

Pour le chlordécone, la démarche a été de partir des tableaux de résultats des articles qui quantifient les effets sur le paramètre de santé étudié, dans chaque catégorie d'exposition, par des OR ou des différences par rapport à la catégorie de référence qui correspond le plus souvent aux dosages indétectables (inférieurs à la valeur limite de détection).

La dernière catégorie d'exposition où l'effet (OR ou différence) est non statistiquement significatif donne le NOAEL et la première catégorie où l'effet est significatif donne le LOAEL.

Exemple :

Cette démarche peut être illustrée par l'étude de Kadhel et al. (2014) sur la durée de grossesse.

Tableau 8 : OR, ajustés ou non, relatifs à la durée de la grossesse. Tableau extrait de la publication de Kadhel et al. (2014)

Table 3. Crude and Adjusted Regression Coefficients for Length of Gestation According to Chlordecone Concentration in Maternal Blood Among Timoun Mother–Child Cohort Study Participants, Guadeloupe, French West Indies, 2004–2007

Chlordecone Level, µg/L	No. of Births	Crude		Adjusted ^a	
		β	95% CI	β	95% CI
<0.14	163	0.0	Referent	0.00	Referent
0.14–0.28	165	–0.10	–0.50, 0.30	–0.26	–0.66, 0.13
0.29–0.51	162	–0.10	–0.50, 0.30	–0.23	–0.62, 0.16
0.52–0.97	165	–0.31	–0.71, 0.30	–0.60	–0.99, –0.20
>0.98	163	–0.25	–0.65, 0.15	–0.48	–0.88, –0.07
Log ₁₀ chlordecone	818	–0.11	–0.34, 0.11	–0.27	–0.50, –0.03

Abbreviation: CI, confidence interval.

^a The covariates for which we adjusted were maternal age, place of birth, enrollment site, marital status, educational level, body mass index, high blood pressure during pregnancy, and total plasma lipid level (g/L). The analysis was conducted on 767 complete cases.

Dans ce tableau, les valeurs dans les colonnes β sont les écarts en semaines de gestation avec la catégorie de référence. En prenant les valeurs ajustées, le NOAEL correspond à la catégorie [0,29 - 0,51] (dernière catégorie où β est non significativement différent de 0) et la LOAEL à la catégorie [0,52 - 0,97] (première catégorie où β est significativement différent de 0, après ajustement).

L'étape suivante consiste à choisir le paramètre de santé qui paraît le plus pertinent et les valeurs de NOAEL et LOAEL correspondants.

Le paramètre de santé le plus pertinent pour choisir la VTR interne a été déterminé à partir de l'ensemble des articles. Pour cela, ont été retenus celui ou ceux qui correspondent aux valeurs de NOAEL les plus faibles de façon à être le plus protecteur possible. L'importance du paramètre en termes de santé publique a aussi été prise en compte ainsi que la possibilité d'exprimer les résultats de façon la plus "compréhensible" possible. Par exemple, il paraît préférable d'exprimer un même résultat en augmentation du taux de prématurité plutôt qu'en variation en jours de la durée moyenne de la grossesse. De même, il est nécessaire de pouvoir traduire la variation d'un score de développement de l'enfant en variation de la fréquence d'une pathologie pour s'assurer qu'il s'agit d'un effet néfaste à prendre en compte.

Points d'attention sur la méthode pour déterminer les NOAEL et LOAEL :

Lors de l'interprétation des études épidémiologiques dans le but de déterminer un couple NOAEL/LOAEL, plusieurs aspects doivent être pris en compte.

Impact du nombre de sujets par catégorie d'exposition :

La procédure utilisée repose sur la signification statistique de la comparaison de chaque catégorie d'exposition avec la catégorie de référence. Le résultat dépend bien sûr de l'ampleur de l'écart avec la catégorie de référence, mais aussi du nombre de sujets dans chaque catégorie puisque la signification statistique est directement liée à la taille de l'échantillon. Comme les études disponibles ont été conduites avec des tailles d'échantillon assez réduites pour chaque catégorie d'exposition, la variance des estimations est augmentée et la probabilité de trouver un résultat significatif est diminuée. Il est donc probable que cela conduise à surestimer les NOAEL et à sous-estimer les LOAEL. Il faut cependant noter qu'avec des effectifs plus grands, malgré une meilleure précision et une meilleure confiance dans les résultats, le phénomène inverse pourrait se produire en trouvant statistiquement significatifs des faibles effets sur la santé qui seraient sans signification pratique pour la santé publique.

Il est donc important de donner, en plus des valeurs des seuils, les "tailles d'effet" correspondantes, c'est-à-dire les valeurs des OR ou des différences correspondant à ces seuils, de façon à concrétiser les résultats au-delà de la seule signification statistique.

Absence d'un groupe « non exposé » et impact de la catégorisation des expositions :

Identifier un groupe de référence avec une exposition égale à zéro est difficile pour deux raisons principales. Tout d'abord en raison de l'omniprésence de nombreux polluants environnementaux. Dans le cas spécifique du chlordécone aux Antilles, il est souvent impossible de trouver des groupes contrôles, c'est-à-dire des sujets qui n'ont pas été ou ne sont pas exposés. De plus, toutes les méthodes analytiques ont un seuil en dessous duquel elles sont incapables de détecter et/ou de quantifier une substance donnée (LOD ou LOQ). Cela implique qu'en dessous de la LOD, il est impossible de distinguer les individus exposés des individus non exposés. Cette difficulté à identifier un groupe de référence peut donc affecter l'estimation de l'OR et par conséquent l'identification du couple NOAEL/LOAEL.

De même, le choix de faire des catégories d'exposition et la façon de le faire (par exemple, tertiles, quartiles, quintiles) peuvent avoir un impact sur l'estimation de l'OR. Cela est principalement dû à l'impact que la catégorisation peut avoir sur l'identification du groupe de référence (fréquemment

identifié avec le quintile le plus faible) et à l'hypothèse que le risque est homogène au sein des catégories, ce qui peut ne pas être le cas, en particulier pour les catégories d'exposition extrêmes ou si la relation dose-effets n'est pas linéaire.

Modélisation non prise en compte de certaines données :

Dans deux articles (Cordier et al. 2015, Kadhel et al. 2014), les auteurs ont aussi donné, en annexes disponibles en ligne, des courbes représentant la relation entre le dosage sanguin de chlordécone et le paramètre de santé. Ces courbes sont des modélisations de la différence avec la catégorie de référence, faites de façon classique avec des fonctions splines²⁴. Elles ont l'avantage d'être construites à partir des valeurs individuelles de la concentration de chlordécone, plutôt qu'à partir de classes d'exposition, de tenir compte de l'ensemble de l'échantillon, et donc d'être, en ce sens-là, plus précises, et d'être accompagnées de leur intervalle de confiance. Cependant, elles ont l'inconvénient de dépendre des paramètres de modélisation choisis, et en particulier pour les fonctions splines du choix de l'emplacement des nœuds et de la forme de courbe à ses deux extrémités. Dans le cas de ces deux articles, les nœuds sont placés aux quartiles, c'est-à-dire en positions assez centrales par rapport à l'étendue des concentrations de chlordécone observées, et il est imposé que les courbes soient linéaires aux deux extrémités (restricted cubic splines). La modélisation est donc très contrainte pour les petites concentrations qui sont celles intéressantes pour déterminer le couple NOAEL/LOAEL. Il a donc été préféré de ne pas intégrer ces courbes dans la détermination des NOAEL et LOAEL.

Utilisation des données inférieures aux LOQ :

Enfin, certaines études épidémiologiques considérées dans le présent rapport ont utilisé des valeurs quantifiées de chlordécone dans le plasma supérieures à la LOD mais inférieures à la LOQ. Le GT a considéré, après analyse des données et du protocole analytique que la LOQ pouvait être estimée à 0,25 µg/L (voir annexe 6.8). L'utilisation de ces valeurs situées entre LOD (0,06 µg/L) et LOQ (0,25 µg/L) induit un risque de biais de classification des sujets si des classes d'exposition au chlordécone recourent cet intervalle. Dans les cas où cela se produit, ce biais est cependant non-différentiel (biais identique quel que soit le statut de santé) et ne concerne que des sujets faiblement exposés. Il ne peut conduire qu'à une atténuation limitée de la véritable association entre l'exposition et le statut de santé, et donc à une potentielle surestimation, limitée elle aussi, de la NOAEL et de la LOAEL.

3.5.3.2 Détermination des NOAEL et LOAEL à partir des études épidémiologiques retenues

Certaines études épidémiologiques ne permettent pas de déterminer un NOAEL ou un LOAEL. Il s'agit principalement d'études ne montrant pas d'association entre l'exposition au chlordécone et la santé²⁵, ou une association non monotone (en forme de U par exemple), ou d'études trouvant que la santé des sujets exposés est meilleure que celle des non exposés. Trois études de ce type ont été exclues de la suite du processus :

- (Emeville et al. 2013) : pas d'association entre les concentrations plasmatiques du chlordécone et des hormones stéroïdiennes.

²⁴ Une fonction spline est un moyen classique de représenter la relation entre deux variables quantitatives X et Y par une courbe régulière la plus proche possible des observations. Le principe général est de découper X en intervalles, séparés par des nœuds, au sein desquels la courbe est un polynôme de degré 3. La contrainte est que la courbe finale soit régulière, et parfois que ce soit une droite pour les deux intervalles extrêmes.

²⁵ Il peut s'agir d'une absence d'effet ou d'un manque de puissance lié à la taille limitée des échantillons (voir § 3.5.3.1)

- (Saunders et al. 2014) : pas d'association entre la concentration du chlordécone dans le sang maternel et le diabète gestationnel ou la pré-éclampsie ; association négative avec l'hypertension gravidique.
- (Hervé et al. 2016) : il n'existe une association significative entre la concentration du chlordécone dans le sang de la mère et le poids de naissance que chez les femmes dont la prise de poids pendant la grossesse est dans le dernier quartile (supérieure à 0,44 kg/semaine) ou chez les femmes qui ont le moins bien suivi les recommandations de prise de poids. La relation est de plus en forme de U et ne permet pas de déterminer des NOAEL et LOAEL.

En suivant la méthode précédente, des NOAEL/LOAEL, exprimés en concentration de chlordécone dans le plasma, ont été déterminées à partir des résultats des 7 articles épidémiologiques selon le paramètre de santé étudié. De façon générale, il a été retenu les relations ajustées (OR ou différence). Lorsqu'un même article s'est intéressé à plusieurs paramètres de santé, celui qui conduisait au NOAEL le plus faible a été retenu.

Les résultats sont présentés sous forme graphique dans l'annexe 6.7. Ils sont résumés dans le tableau ci-dessous et discutés dans le paragraphe suivant.

Tableau 9: NOAEL et LOAEL, exprimés en concentrations plasmatiques, déduits des études épidémiologiques retenues

Paramètre de Santé	Matrice prélevée pour le dosage de chlordécone	NOAEL (en µg/L)	LOAEL (en µg/L)	Remarques	Référence
Santé des femmes enceintes					
Durée de gestation et prématurité	sang	0,29-0,51	0,52-0,97		(Kadhel et al. 2014)
Santé des enfants					
IMC	sang du cordon	0,06-0,31	0,31	garçons à 3 mois et filles à 8 mois	(Costet et al. 2015)
TSH	sang du cordon	-	0,06-0,31	à 3 mois	(Cordier et al. 2015)
Fagan test of infant intelligence (novelty preference)	sang du cordon	0,06-0,31	0,31	à 7 mois	(Dallaire et al. 2012)
score de motricité fine (ASQ)	sang du cordon	0,06-0,24	> 0,24	à 18 mois	(Boucher et al. 2013)
Cancer de la prostate					
Cancer de la prostate	sang	0,52-1,02	>1,03	pas d'association chez les moins de 60 ans	(Multigner et al. 2010) <i>Données analytiques révisées</i>

Paramètre de Santé	Matrice prélevée pour le dosage de chlordécone	NOAEL (en µg/L)	LOAEL (en µg/L)	Remarques	Référence
					(Emeville et al. 2015)
Récidive biochimique du cancer de la prostate	sang	0,38-0,68	≥ 0,69	chez des sujets avec prostatectomie après un premier cancer	(Brureau et al. 2019)

Les paragraphes qui suivent donnent quelques éléments de réflexion supplémentaires, étude par étude, qui ont servi au choix d'un paramètre de santé pour établir la VTR interne.

Santé des femmes enceintes

- Durée de la grossesse, prématurité

Article de Kadhel et al. (2014)

Cet article analyse la potentielle corrélation existante entre le risque de prématurité (objectivé par la mesure de la durée de la grossesse) et l'exposition au chlordécone, par deux méthodes, qui sont bien sûr intimement liées : régression linéaire et modèle Cox. Cette étude distingue classiquement le travail prématuré induit et le travail prématuré spontané. Une relation effet-dose entre chlordécone et prématurité a été observée dans cette étude et cette relation est surtout renforcée lorsque le travail spontané est pris en compte. Les résultats en termes de NOAEL et LOAEL sont identiques.

Plusieurs questions méthodologiques peuvent se poser :

- la concentration plasmatique de chlordécone est mesurée au moment de l'accouchement. Il est possible qu'elle ne soit pas représentative du niveau de chlordécone pendant la grossesse en raison du délai qui s'est écoulé entre le début de celle-ci et le prélèvement de sang ou des modifications induites par la grossesse elle-même (modifications physiologiques au niveau de la volémie, de la répartition grasseuse, de la fonction rénale, prise de poids, modification fraction libre/liée, etc.).
- la causalité de l'association entre l'exposition au chlordécone et l'issue de la grossesse peut être discutée comme l'a fait Savitz (Savitz 2014) : le niveau du biomarqueur qui est utilisé pour mesurer l'exposition au chlordécone pourrait résulter du comportement des sujets ou de l'augmentation du volume plasmatique, eux-mêmes associés à l'issue de la grossesse, ou encore être modifié par des pathologies de la grossesse (causalité inverse). Les auteurs ont répondu de façon convaincante pour justifier leurs résultats (Kadhel et al. 2014) en précisant les conditions de l'exposition en Guadeloupe et en indiquant les facteurs pris en compte dans l'analyse pour contrôler ce type de biais.
- les associations ajustées sont plus fortes que les associations brutes, ce qui est inhabituel. Il est donc à craindre un sur-ajustement. Les explications données par les auteurs en annexe de l'article apportent un éclairage en montrant que la différence vient principalement de l'ajustement sur l'hypertension pendant la grossesse qui peut être considérée comme un facteur intermédiaire. Cela ne change pas les NOAEL et LOAEL, mais la taille d'effet avec les associations ajustées peut être légèrement surestimée.

Les données de l'Enquête Nationale Périnatale (ENP) de 2010 (Blondel and Kermarrec 2011) ont été utilisées pour exprimer en taux de prématurité les résultats obtenus sur la durée de grossesse

par Kadhel *et al.*, (2014). Le taux de prématurité dans l'ENP pour la Guadeloupe, la Guyane et la Réunion (13,7%) est très proche de celui de l'enquête de Kadhel *et al.* Il est donc possible de se référer à l'histogramme des durées de grossesse de l'ENP pour estimer qu'une diminution de 0,23 semaine de gestation (observable au NOAEL) correspond à une augmentation de 2,1% du taux de prématurité, soit une multiplication par 1,15 de ce taux. Avec une diminution de 0,6 semaine de gestation (observable au LOAEL), on obtient une augmentation de 5,5% du taux de prématurité, soit une multiplication par 1,4.

Santé de l'enfant

- IMC à 3 et 8 mois

Article de Costet *et al.* (2015)

La taille et la croissance des enfants sont étudiées à 3, 7 et 18 mois. Les valeurs manquantes de taille et poids sont imputées à l'aide des valeurs prédites par des modèles de croissance individuelle. Il y a peu d'association avec l'exposition au chlordécone. Deux effets, qu'on peut qualifier d'isolés, sont trouvés :

- IMC plus élevé chez les garçons les plus exposés à 3 mois
- IMC plus élevé chez les filles les plus exposées à 8 mois

Ce sont ces effets qui ont servi pour établir les NOAEL et LOAEL.

Certains écarts ont été observés entre la description des données dans le corps de l'article et les données indiquées dans les tableaux. Par exemple, l'association chez les filles entre l'IMC à 18 mois et l'exposition au chlordécone, mentionnée dans le résumé et dans le texte, n'est pas retrouvée dans les tableaux. Les données présentées dans les tableaux (plus complètes) ont été retenues pour l'identification du couple NOAEL/LOAEL.

- TSH à 3 mois

Article de Cordier *et al.* (2015)

Cette étude s'intéresse aux hormones thyroïdiennes à 3 mois (et au développement neurocomportemental de l'enfant mesuré par l'ASQ à 18 mois, voir plus loin). La taille de l'échantillon est limitée (environ 150 enfants).

Les résultats globaux sont observés chez les garçons, mais pas chez les filles.

Aucune relation significative avec l'exposition au chlordécone n'est trouvée pour FT3 et FT4. La forme de la relation entre la concentration en TSH et le niveau d'exposition au chlordécone (en dos d'âne, voir annexe 6.7.2.4) ne permet pas de déterminer un NOAEL. Le LOAEL doit aussi être pris avec réserve pour cette raison.

Il est noté que ces résultats sont difficiles à traduire en termes de manifestations cliniques. Par ailleurs, les modifications des niveaux des hormones thyroïdiennes observées dans cette étude restent dans les limites de valeurs physiologiques, ce qui ne permet pas de se prononcer sur le caractère néfaste de cet effet.

- Développement à 7 mois (Fagan test of infant intelligence)

Article de Dallaire *et al.* (2012)

Le développement de l'enfant à 7 mois a été étudié avec différents paramètres :

- Intelligence de l'enfant (test de Fagan)
- Acuité visuelle (teller visual acuity card test II (TAC))
- Développement psychomoteur (test de Brunet-Lezine)

Le test de Brunet-Lezine n'a été réalisé que partiellement pour limiter la durée du test, les résultats obtenus sont donc à interpréter avec précaution, comme par exemple le risque significativement plus élevé de réussir moins de 2 items du score de motricité fine chez les enfants avec des concentrations en chlordécone dans le sang du cordon supérieures à la limite de détection. Par ailleurs, aucun lien n'a été retrouvé entre la concentration en chlordécone et l'acuité visuelle. Dans le test de l'intelligence de l'enfant, seul le score de "novelty preference" c'est-à-dire la proportion de temps dévolu à un nouveau stimulus est significativement liée à l'exposition au chlordécone. C'est lui qui a servi à l'établissement des NOAEL et LOAEL.

Le résultat est cependant difficile à interpréter en termes de santé. Les auteurs écrivent en effet : "*novelty preference and fixation duration during the first year of life are moderately predictive of childhood IQ score*"²⁶. De sorte qu'il est impossible de savoir ce que signifie une diminution de ce score.

- Développement à 18 mois (ASQ)

Articles de Boucher et al. (2013) et de Cordier et al. (2015)

Le développement de l'enfant à 18 mois est étudié avec l'ASQ (Ages and Stages Questionnaire) (Squires *et al.*, 1999) réalisé par des personnes formées pour cela.

Le test ASQ a été conçu pour dépister les problèmes de développement cognitif de l'enfant. Dans sa version actuelle ASQ-3, il porte sur 5 domaines d'exploration fonctionnelle : la communication, la motricité globale, la motricité fine, la résolution de problèmes et le contexte social. Afin d'adapter le test à l'âge de l'enfant, 21 séries de questionnaires ont été développés pour explorer les capacités cognitives des enfants de la naissance à l'âge de 5 ans.

Sur la base de nombreuses études, le test ASQ-3 est considéré comme un outil fiable d'évaluation des capacités cognitives de l'enfant. Cependant, l'ASQ-3 ne représente pas un outil de remplacement du test de Bayley-III utilisé pour évaluer le développement des enfants. Il ne représente pas, non plus, un outil validé pour des enquêtes épidémiologiques. Initialement, il s'agit d'un outil de dépistage d'enfants potentiellement en difficulté et qui pourraient bénéficier d'un suivi individuel.

Les résultats de l'article de Cordier *et al.* (2015) sur l'ASQ sont la répétition de ceux de l'article de Boucher *et al.* (2013).

Aucune composante de l'ASQ n'est associée à l'exposition au chlordécone sauf le score de motricité fine qui a servi pour établir les NOAEL et LOAEL.

Les résultats globaux sont semblables à ceux obtenus chez les garçons seuls. Il n'y a pas d'association significative chez les filles.

Il reste cependant difficile d'interpréter ces résultats en leur donnant un sens concret, en termes de déficit de développement, à une diminution de 0,2 ou 0,3 du score de motricité fine.

Santé de l'homme adulte (cancer de la prostate)

Article de Multigner et al. (2010) et Emeville et al. (2015)

Il s'agit d'une enquête cas-témoins. Les 709 cas sont atteints d'un cancer de la prostate confirmé par biopsie. Les 723 témoins ont un touché rectal normal, un dosage de PSA < 75ème percentile des américains d'origine africaine de même âge et pas de signe clinique de cancer de la prostate.

²⁶ Traduction : "«novelty preference» (c'est-à-dire l'attention portée à un nouvel objet) et «fixation duration» (c'est-à-dire le temps pendant lequel les yeux se reposent sur un objet) au cours de la première année de vie sont modérément prédictifs du score de QI de l'enfance"

Le risque de cancer de la prostate augmente significativement avec la concentration sanguine de chlordécone. L'association est plus marquée en cas d'antécédents familiaux de cancer de la prostate et chez les sujets ayant vécu dans un pays occidental. En revanche, l'association entre l'exposition au chlordécone et le cancer de la prostate est non significative si on se restreint aux sujets de moins de 60 ans.

Les données initiales de l'étude ont été analysées de nouveau en 2015 par Emeville *et al.* (2015) après reconsidération des performances analytiques de la mesure de l'exposition (cf. annexe 6.8). L'analyse a été ajustée sur l'imprégnation par deux types d'organochlorés, le DDE et les PCB qui sont des contaminants répandus sur tous les continents. L'association plus forte chez les sujets ayant des apparentés atteints du cancer de la prostate n'a cependant pas été ré-analysée.

Article de Brureau et al. (2020)

Cette étude s'est intéressée à la "récidive biochimique" de cancer de la prostate chez les sujets atteints d'un cancer de la prostate traités par prostatectomie. Les sujets sont issus de l'étude cas-témoins précédente (Multigner et al. 2010) qui ont été suivis pendant 6 ans. Le risque de récurrence, caractérisée par 2 mesures consécutives de PSA (en général séparée de 4 semaines) supérieures à 0,2 ng/mL, augmente quand la dose d'exposition au chlordécone au moment du premier cancer est plus élevée. L'analyse a tenu compte, par ajustement, du stade de gravité du cancer initial, des antécédents familiaux de cancer de la prostate, du BMI et de l'exposition au DDE et aux PCB.

Articles supplémentaires (2020)

Depuis juillet 2019 (date butoir de la recherche bibliographique menée par le GT), trois études épidémiologiques ont été publiées :

- (Cordier et al. 2020) : cohorte mère-enfant Timoun. Les auteurs ont étudié le lien entre les taux plasmatiques de chlordécone dans le sang de cordon (à la naissance) et le sang d'enfants à l'âge de 7 ans et la préférence en matière de jouets sexuels.
- (Rouget et al. 2020) : cohorte mère-enfant Timoun. Les auteurs ont étudié le lien entre les taux plasmatiques de chlordécone dans le sang maternel et/ou le sang de cordon et le risque d'apparition de malformations et de cryptorchidie.
- (Han et al. 2019) : étude cas-témoin sur une population chinoise. Les auteurs ont étudié la relation entre les niveaux d'imprégnation en différents polluants organiques et persistants (dont le chlordécone et le Mirex) et l'apparition de pathologies thyroïdiennes.

Ces 3 études n'ont pas pu être analysées en détails par le GT et n'ont pas été prises en compte pour l'expertise. Néanmoins, leurs résultats révèlent une absence de corrélation entre les niveaux d'exposition au chlordécone et les effets recherchés.

3.5.3.3 Choix d'un NOAEL pour la construction d'une VTR

Pour l'interprétation des résultats, les éléments qui ont été pris en compte sont les suivants :

- Cinq études portent sur la santé des enfants et prennent comme mesure de l'exposition la concentration de chlordécone dans le sang du cordon à l'accouchement. Les résultats sur les enfants portent sur des effets pertinents qui peuvent avoir des conséquences sur la santé de l'adulte,

même si ce ne sont pas des problèmes immédiats et majeurs de santé individuelle comme le sont les malformations congénitales ou la mortalité néonatale. Cependant, la mesure de la concentration de chlordécone dans le sang du cordon devrait être traduite en concentration dans le sang de la mère qui est le dosage réalisable en pratique. Or, les données des enquêtes Timoun et Hibiscus ne montrent pas de corrélation entre les concentrations de chlordécone du sang de cordon et celles du sang maternel. Il n'a donc pas été possible d'établir un rapport de conversion entre ces deux concentrations, ce qui a conduit à ne pas retenir ces études pour la détermination de la VTR interne.

- Dans la logique de construction d'une VTR, il est recommandé de suivre l'approche la plus protectrice pour l'homme ce qui revient à retenir l'effet pertinent survenant aux doses d'exposition les plus faibles. Bien que l'augmentation de l'incidence d'un cancer de la prostate soit un événement de santé majeur, la NOAEL correspondante (0,52-1,02 µg/L de plasma ou 0,38-0,68 µg/L de plasma pour les récives) est supérieure à celle définie pour les effets sur la durée de la grossesse et le taux de prématurité (0,29-0,51 µg/L de plasma) (tableau 9). Une VTR définie sur la base de ces effets permettrait donc de couvrir les effets du chlordécone sur le cancer de la prostate.

Les effets sur la durée de la grossesse et la prématurité ont donc été retenus comme effet critique.

La prématurité reste la principale cause d'hospitalisation des femmes enceintes et de mortalité infantile. La prématurité peut être à l'origine des complications neurologiques et pulmonaires sévères pouvant mener au handicap lourd chez l'adulte.

Cela conduit aux valeurs seuils suivantes :

- NOAEL : 0,29-0,51 µg/L de plasma
- LOAEL : 0,52-0,97 µg/L de plasma

Ces valeurs seuil sont données sous forme d'intervalles car c'est ainsi que l'analyse des données épidémiologiques a été conduite. Cette catégorisation de l'exposition fait l'hypothèse que les effets sur la santé sont identiques pour toutes les valeurs d'exposition d'un même intervalle. Si une seule valeur doit être donnée pour un intervalle, l'habitude est de prendre la valeur centrale.

Les valeurs retenues sont ainsi :

- NOAEL : 0,40 µg/L de plasma
- LOAEL : 0,75 µg/L de plasma

3.5.3.4 Application des facteurs d'incertitudes

Le NOAEL estimé peut être considéré directement comme la VTR interne si la population étudiée correspond à la population la plus sensible et qu'il n'est pas nécessaire de tenir compte d'une variabilité interindividuelle additionnelle et si l'effet sanitaire sur lequel ce NOAEL est déterminé, correspond bien à l'effet le plus sensible observé.

L'ajout d'un facteur d'incertitude supplémentaire a fait l'objet de débats. En effet, il existe une incertitude sur le choix de l'effet critique. D'une part, les données relatives à la population infantile n'ont pas pu être exploitées. D'autre part, il n'existe aucune donnée épidémiologique sur l'existence d'une possible néphrotoxicité (effet critique observé chez l'animal).

Cependant, le GT a considéré qu'il n'était pas nécessaire d'appliquer un facteur d'incertitude supplémentaire pour les raisons suivantes :

- le NOAEL retenu a été obtenu à partir d'une étude épidémiologique réalisée sur une population considérée comme sensible (femmes enceintes) issue de la population d'intérêt. Dans le cas présent, il a été considéré que la sensibilité de la population des femmes enceintes est au moins équivalente à celle de la population infantile.
- l'effet considéré correspond au NOAEL le plus bas qu'il a été possible de déterminer.

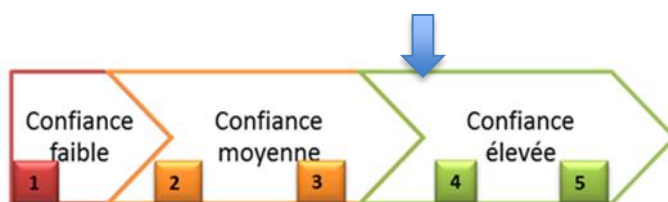
Il est à noter que la fragilité du corpus de données initiales a été considérée dans le calcul du niveau de confiance.

3.5.3.5 Proposition d'une VTR interne déterminée à partir des données épidémiologiques et de son niveau de confiance associé

En l'état actuel des connaissances et selon l'approche consistant à déterminer un couple NOAEL/LOAEL à partir des seules données épidémiologiques disponibles, la VTR interne chronique définie pour le chlordécone serait de 0,40 µg/L de plasma humain.

Les données proviennent d'études épidémiologiques, qui sont globalement de bonne qualité, mais le champ des études dont les données sont exploitables est restreint. Par ailleurs, les données recueillies sur une population sensible issue de la population d'intérêt, directement au niveau du compartiment sanguin limitent les incertitudes en matière d'extrapolation, cependant les données chez l'enfant (une autre population sensible) n'ont pas pu être exploitées (niveau de confiance sur le corpus de données de 2/5). La prématurité, effet fonctionnel observé chez la femme, a été retenue comme effet critique en l'absence d'information d'ordre mécanistique ou de confirmation par d'autres études épidémiologiques (niveau de confiance sur l'effet critique de 3,5/5). L'étude clé retenue est de bonne qualité et porte sur une population exposée depuis au moins 3 ans (niveau de confiance sur le choix de l'étude clé de 4,5/5). La gamme des valeurs retenues repose sur l'identification du couple NOAEL/LOAEL plutôt que sur une modélisation des données (niveau de confiance sur la dose critique retenue de 2/5). Le niveau de confiance global²⁷ est estimé à 3,8/5.

Ainsi un niveau de confiance global moyen-fort a été attribué à cette VTR interne de 0,40 µg/L, en fonction des trois niveaux de confiance possibles (faible, moyen ou fort) proposés par l'ANSES.



Source : adapté du schéma proposé dans le guide de construction des VTR (ANSES, 2017)

3.5.4 Détermination de la VTR interne

Le GT rappelle avoir suivi parallèlement et de manière indépendante, deux approches pour l'établissement d'une VTR interne.

- Une valeur de 0,43 µg/L de plasma a été obtenue par l'approche « Biomonitoring Equivalent » à partir de données toxicologiques et cinétiques décrites chez les rongeurs et

²⁷ Le niveau de confiance global résulte de la combinaison, avec des pondérations différentes, des niveaux de confiance intermédiaires définis pour les éléments clés cités préalablement.

se rapportant à un effet rénal, avec une incertitude quant à l'apparition d'effets reprotoxiques à ce niveau de doses. Cette VTR est associée à un niveau de confiance moyen.

- Une valeur de 0,40 µg/L de plasma a été obtenue à partir de données épidémiologiques et se rapportant à la reproduction (diminution de la durée de la grossesse). Cette VTR est associée à un niveau de confiance moyen-fort.

Cette valeur est compatible avec les performances des techniques analytiques actuelles.

Le GT observe que les deux approches sont convergentes aboutissant à la même valeur. De même, les deux approches considèrent (avec plus ou moins d'incertitudes) la toxicité potentielle du chlordécone sur la reproduction.

L'approche utilisant un « biomonitoring équivalent » s'appuie sur des données de toxicité chez l'animal acquises en laboratoire selon des protocoles d'exposition parfaitement contrôlés. La transposition de ces effets à l'homme suit plusieurs étapes et les incertitudes associées sont prises en compte au travers de différents facteurs d'incertitudes.

L'approche se fondant sur les données épidémiologiques a retenu les résultats fondés sur la diminution de la durée de la grossesse pour établir la VTR interne, à laquelle le GT a attribué un niveau de confiance supérieur du fait qu'elles sont directement obtenues des observations humaines.

L'approche par « biomonitoring équivalent » permet d'assurer que la VTR obtenue à partir des données épidémiologiques exploitables est protectrice et applicable à l'ensemble de la population. En effet, les autres études épidémiologiques relatives à la santé des enfants n'ont pas pu servir à la détermination d'une VTR interne, faute de relation quantitative exploitable entre l'imprégnation maternelle et fœtale. Par ailleurs, l'approche qui détermine le couple NOAEL/LOAEL en dessous duquel se situe la gamme des concentrations retenues en référence, est fortement dépendante du choix des auteurs quant à la gestion des données censurées, la catégorisation des expositions et l'analyse des données.

Le GT propose de retenir comme VTR interne la valeur de 0,40 µg/L de chlordécone plasmatique pour évaluer le risque chronique d'une population exposée au chlordécone. Le niveau de confiance associé est moyen- fort.

3.6 Conclusions du GT

Sur la base d'une recherche bibliographique réalisée en juillet 2019 et en l'absence d'un modèle PBPK humain exploitable :

- le GT estime nécessaire d'abaisser la VTR chronique externe du chlordécone à 0,17 µg/kg pc/j, compte tenu des résultats de deux études toxicologiques récentes suggérant des effets reprotoxiques attribuables au chlordécone.
- Le GT propose la valeur de 0,40 µg/L de plasma comme VTR chronique interne du chlordécone basée sur les données épidémiologiques humaines (exploitables).

Ces VTR sont applicables à l'ensemble de la population générale.

Type de VTR	Effet critique (étude clé)	Concentration critique	UF	VTR	
VTR chronique externe	glomérulosclérose	NOAEL = 0,05 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	75	0,17 µg.kg⁻¹.j⁻¹	
	Larson <i>et al.</i> (1979) : rats Wistar , exposition par voie alimentaire jusqu'à 2 ans	<ul style="list-style-type: none"> Aucun ajustement temporel Ajustement allométrique NOAEL _{ADJ HED} = 0.013 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	UF _A : 2,5 UF _H : 10 UF _{L/B} : 1 UF _S : 1 UF _D : 3	Niveau de confiance : moyen	
VTR chronique interne	glomérulosclérose	NOAEL = 0,05 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	95	0,43 µg/L de plasma	0,40 µg/L de plasma
	Larson <i>et al.</i> (1979) : rats Wistar , exposition par voie alimentaire jusqu'à 2 ans	<ul style="list-style-type: none"> Aucun ajustement temporel Aucun ajustement allométrique Modélisation PBPK-rat Dose interne critique chez le rat : 41 µg/L	UF _A : 10 UF _H : 3,16 UF _{L/B} : 1 UF _S : 1 UF _D : 3	Niveau de confiance : moyen	
	Diminution de la durée de la grossesse (augmentation taux de prématurité)	NOAEL : 0,29 – 0,51 µg/L	1	0,40 µg/L de plasma	Niveau de confiance : moyen-fort
	Kadhel <i>et al.</i> (2014): Femmes enceintes	<ul style="list-style-type: none"> Aucun ajustement temporel Aucun ajustement allométrique 	UF _A : 1 UF _H : 1 UF _{L/B} : 1 UF _S : 1	Niveau de confiance : moyen-fort	

Le GT recommande :

- La réalisation d'une étude animale de reprotoxicité selon un protocole standardisé exploitant les observations de Legoff et Gely-Pernot et permettant d'établir la relation doses-effets couvrant les faibles doses
- De réévaluer les VTR proposées (interne et externe) à partir d'un modèle toxicocinétique chez l'homme lorsque celui-ci sera disponible.
- L'étude de la relation entre les effets observés chez les enfants et les taux sanguins de leur mère à l'accouchement (afin de s'affranchir de l'absence de corrélation entre le sang de cordon et les effets observés chez les enfants aux différents âges)
- La prise en compte dans les études épidémiologiques de la co-exposition à d'autres contaminants lorsque ces données existent (notamment l'étude de Kadhel *et al.*, 2014).

- De clarifier la prise en compte des données censurées dans les études épidémiologiques en distinguant les cas de figure des données inférieures à la LOD et celles inférieures à la LOQ.

4 Remerciements pour la transmission de données

L'HIBISCUS STUDY research team, INSERM UMR 1085 Irset, Rennes et la TIMOUN cohort research team, INSERM UMR 1085 Irset, Rennes, pour avoir transmis certaines données des études Timoun et Hibiscus afin d'étudier la corrélation entre les taux de chlordécone dans le sang de cordon et dans le sang maternel

Le Centre de Recherche Analytique et Technologique (CART) de l'université de Liège pour avoir transmis les données relatives aux méthodes analytiques du chlordécone dans le sang.

5 Références bibliographiques

- Adir, Joseph, Yale H. Caplan, and Bernard C. Thompson. 1978. "Kepone® serum half-life in humans." *Life Sciences* 22 (8):699-702. doi: [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(78\)90494-0](https://doi.org/10.1016/0024-3205(78)90494-0).
- AFSSA. 2003. Avis relatif à l'évaluation des risques liés à la consommation de denrées alimentaires contaminées par la chlordécone en Martinique et en Guadeloupe. Agence française de sécurité sanitaire des aliments.
- AFSSA. 2008. Avis relatif à la nécessité d'établir des recommandations particulières sur l'allaitement maternel au vu des bénéfices et des risques d'exposition au chlordécone pour les nourrissons martiniquais et guadeloupéens (saisine n° 2007-SA-0350). Agence française de sécurité sanitaire des aliments.
- Alabed Alibrahim, E., S. Legeay, P. A. Billat, E. Bichon, I. Guiffard, J. P. Antignac, P. Legras, J. Roux, S. Bristeau, N. Clere, S. Faure, and C. Mouvet. 2019. "In vivo comparison of the proangiogenic properties of chlordecone and three of its dechlorinated derivatives formed by in situ chemical reduction." *Environmental Science and Pollution Research*. doi: 10.1007/s11356-019-04353-5.
- ANSES. 2011. Étude nationale d'imprégnation aux polychlorobiphényles des consommateurs de poissons d'eau douce. Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail.
- ANSES. 2017a. Exposition des consommateurs des Antilles au chlordécone, résultats de l'étude Kannari. Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail.
- ANSES. 2017b. Valeurs toxicologiques de référence : Guide d'élaboration de l'Anses. Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail.
- ATSDR. 2019. Toxicological Profile for Mirex and Chlordecone. US Agency for Toxic Substances and Disease Registry.
- ATSDR. 2020. Toxicological Profile for Mirex and Chlordecone. In *Final report*. US Agency for Toxic Substances and Disease Registry.
- Aylward, Lesa L., and Sean M. Hays. 2008. "Biomonitoring Equivalents (BE) dossier for 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D) (CAS No. 94-75-7)." *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 51 (3, Supplement):S37-S48. doi: <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2008.05.006>.
- Aylward, Lesa L., Sean M. Hays, Michelle Gagné, Andy Nong, and Kannan Krishnan. 2010. "Biomonitoring equivalents for hexachlorobenzene." *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 58 (1):25-32. doi: <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2010.06.003>.
- Baggett, J. McC, Å Thureson-Klein, and R. L. Klein. 1980. "Effects of chlordecone on the adrenal medulla of the rat." *Toxicology and Applied Pharmacology* 52 (2):313-322. doi: 10.1016/0041-008X(80)90118-0.
- Bale, S. S. 1983. "Cytological effects of kepone on Chinese hamster cells." *Journal of Heredity* 74 (2):123. doi: 10.1093/oxfordjournals.jhered.a109737.
- Belfiore, C. J., R. S. H. Yang, L. S. Chubb, M. Lohitnavy, O. S. Lohitnavy, and M. E. Andersen. 2007. "Hepatic sequestration of chlordecone and hexafluoroacetone evaluated by pharmacokinetic modeling." *Toxicology* 234 (1-2):59-72. doi: 10.1016/j.tox.2007.02.002.
- Bjorge, C., G. Brunborg, T. Scholz, R. Wiger, J. A. Holme, E. Dybing, and E. J. Soderlund. 1996. "DNA damage in testicular cells in vitro the response of rat and human cells to known testicular toxicants." *25th Annual Meeting of the European Environmental Mutagen Society, Noordwijkerhout, Netherlands, June 18-23, 1995. Mutation Research* 360 (3):287-288.
- Blondel, B., and M. Kermarrec. 2011. Enquête Nationale Périnatale 2010. Les naissances en 2010 et leur évolution en 2003.
- Boucher, O., M. N. Simard, G. Muckle, F. Rouget, P. Kadhel, H. Bataille, V. Chajès, R. Dallaire, C. Monfort, J. P. Thomé, L. Multigner, and S. Cordier. 2013. "Exposure to an organochlorine

- pesticide (chlordecone) and development of 18-month-old infants." *NeuroToxicology* 35 (1):162-168. doi: 10.1016/j.neuro.2013.01.007.
- Boylan, J. J., W. J. Cohn, J. L. Egle Jr, R. V. Blanke, and P. S. Guzelian. 1979. "Excretion of chlordecone by the gastrointestinal tract: Evidence for a nonbiliary mechanism." *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 25 (5 PART 1):579-585. doi: 10.1002/cpt1979255part1579.
- Brureau, L., E. Emeville, C. Helissey, J. P. Thome, L. Multigner, and P. Blanchet. 2019. "Endocrine disrupting-chemicals and biochemical recurrence of prostate cancer after prostatectomy: A cohort study in Guadeloupe (French West Indies)." *International Journal of Cancer*. doi: 10.1002/ijc.32287.
- Bungay, P. M., R. L. Dedrick, and H. B. Matthews. 1979. "Pharmacokinetics of halogenated hydrocarbons." *Ann N Y Acad Sci* 320:257-70.
- Bungay, P. M., R. L. Dedrick, and H. B. Matthews. 1981. "Enteric transport of chlordecone (Kepone®) in the rat." *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics* 9 (3):309-341. doi: 10.1007/BF01059269.
- Burchfield, H. P., Ccueto, Jr., M. P. Pagel, and U. Saffiotttil. 1976. "Report on Carcinogenesis Bioassay of Technical Grade Chlordecone (Kepone)." *Gulf South Research Institute, Atchafalaya Basin Laboratories, New Iberia, Louisiana* 25 (10):19761976.
- Cannon, S. B., and R. D. Kimbrough. 1979. "Short-term chlordecone toxicity in rats including effects on reproduction, pathological organ changes, and their reversibility." *Toxicology and Applied Pharmacology* 47 (3):469-476. doi: 10.1016/0041-008X(79)90517-9.
- Cannon, S. B., J. M. Veazey, R. S. Jackson, V. W. Burse, C. Hayes, W. E. Straub, P. J. Landrigan, and J. A. Liddle. 1978. "Epidemic kepone poisoning in chemical workers." *American Journal of Epidemiology* 107 (6):529-537. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a112572.
- Chernoff, N., and E. H. Rogers. 1976. "Fetal toxicity of Kepone in rats and mice." *Toxicology and Applied Pharmacology* 38 (1):189-194. doi: 10.1016/0041-008X(76)90172-1.
- Chu, I., D. C. Villeneuve, V. E. Valli, V. E. Secours, and G. C. Becking. 1981. "Chronic toxicity of photomirex in the rat." *Toxicology and Applied Pharmacology* 59 (2):268-278. doi: 10.1016/0041-008X(81)90198-8.
- Cohn, W. J., J. J. Boylan, R. V. Blanke, M. W. Fariss, J. R. Howell, and P. S. Guzelian. 1978. "Treatment of Chlordecone (Kepone) Toxicity with Cholestyramine: Results of a Controlled Clinical Trial." *New England Journal of Medicine* 298 (5):243-248. doi: 10.1056/NEJM197802022980504.
- Cordier, S., E. Bouquet, C. Warembourg, C. Massart, F. Rouget, P. Kadhel, H. Bataille, C. Monfort, O. Boucher, G. Muckle, and L. Multigner. 2015. "Perinatal exposure to chlordecone, thyroid hormone status and neurodevelopment in infants: The Timoun cohort study in Guadeloupe (French West Indies)." *Environmental Research* 138:271-278. doi: 10.1016/j.envres.2015.02.021.
- Cordier, Sylvaine, Nadine Forget-Dubois, Mireille Desrochers-Couture, Florence Rouget, Leah Michineau, Christine Monfort, Jean Pierre Thome, Philippe Kadhel, Luc Multigner, and Gina Muckle. 2020. "Prenatal and childhood exposure to chlordecone and sex-typed toy preference of 7-year-old Guadeloupean children." *Environmental Science and Pollution Research* 27 (33):40971-40979. doi: 10.1007/s11356-019-05686-x.
- Costet, N., F. Pelé, E. Comets, F. Rouget, C. Monfort, F. Bodeau-Livinec, E. M. Langaniza, H. Bataille, P. Kadhel, L. Multigner, and S. Cordier. 2015. "Perinatal exposure to chlordecone and infant growth." *Environmental Research* 142:123-134. doi: 10.1016/j.envres.2015.06.023.
- Dallaire, R., G. Muckle, F. Rouget, P. Kadhel, H. Bataille, L. Guldner, S. Seurin, V. Chajès, C. Monfort, O. Boucher, J. Pierre Thomé, S. W. Jacobson, L. Multigner, and S. Cordier. 2012. "Cognitive, visual, and motor development of 7-month-old Guadeloupean infants exposed to chlordecone." *Environmental Research* 118:79-85. doi: 10.1016/j.envres.2012.07.006.
- EFSA. 2012. "Guidance on selected default values to be used by the EFSA Scientific Committee, Scientific Panels and Units in the absence of actual measured data." *EFSA journal* 10 (3):2579.

- Egle Jr, J. L., S. B. Fernandez, P. S. Guzelian, and J. F. Borzelleca. 1978. "Distribution and excretion of chlordecone (kepone) in the rat." *Drug Metabolism and Disposition* 6 (1):91-95.
- El-Masri, H. A., R. S. Thomas, S. A. Benjamin, and R. S. H. Yang. 1995. "Physiologically Based Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Modeling of Chemical Mixtures and Possible Applications in Risk Assessment." *Toxicology* 2 (3):275-282.
- Emeville, E., F. Giton, A. Giusti, A. Oliva, J. Fiet, J. P. Thomé, P. Blanchet, and L. Multigner. 2013. "Persistent Organochlorine Pollutants with Endocrine Activity and Blood Steroid Hormone Levels in Middle-Aged Men." *PLoS ONE* 8 (6). doi: 10.1371/journal.pone.0066460.
- Emeville, E., A. Giusti, X. Coumoul, J. P. Thomé, P. Blanchet, and L. Multigner. 2015. "Associations of plasma concentrations of dichlorodiphenyldichloroethylene and polychlorinated biphenyls with prostate cancer: A case-control study in Guadeloupe (French West Indies)." *Environmental Health Perspectives* 123 (4):317-323. doi: 10.1289/ehp.1408407.
- EPA. 1986. Final report on the evaluation of four toxic chemicals in an 'in vivo/in vitro' toxicological screen: Acrylamide, chlordecone, cyclophosphamide, and diethylstilbestrol. U.S. Environmental Protection Agency.
- EPA. 1988. Recommendations for and documentation of biological values for use in risk assessment.: U.S. Environmental Protection Agency.
- Fariss, M W, R V Blanke, J J Saady, and P S Guzelian. 1980. "Demonstration of major metabolic pathways for chlordecone (kepone) in humans." *Drug Metabolism and Disposition* 8 (6):434-438.
- Faroon, O., S. Kueberuwa, L. Smith, and C. DeRosa. 1995. "ATSDR evaluation of health effects of chemicals. II. Mirex and chlordecone: health effects, toxicokinetics, human exposure, and environmental fate." *Toxicol Ind Health* 11 (6):1-203. doi: 10.1177/074823379501100601.
- Fujimori, K., H. Benet, H. M. Mehendale, and I. K. Ho. 1982. "Comparison of brain discrete area distributions of chlordecone and mirex in the mouse." *NeuroToxicology* 3 (2):125-129.
- Galloway, S. M., M. J. Armstrong, C. Reuben, S. Colman, B. Brown, C. Cannon, A. D. Bloom, F. Nakamura, M. Ahmed, and et al. 1987. "Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in chinese hamster ovary cells evaluations of 108 chemicals." *Environ Mol Mutagen* 10 (SUPPL. 10):1-175.
- Gely-Pernot, A., C. Hao, L. Legoff, L. Multigner, S. C. D'Cruz, C. Kervarrec, B. Jégou, S. Tevosian, and F. Smagulova. 2018. "Gestational exposure to chlordecone promotes transgenerational changes in the murine reproductive system of males." *Scientific Reports* 8 (1). doi: 10.1038/s41598-018-28670-w.
- Guzelian, P. 2009. "1.3 Consensus, opinion, and evidence-based science-three methods of reaching conclusions in toxicology." *Human and Experimental Toxicology* 28 (2-3):97-99. doi: 10.1177/0960327109105758.
- Guzelian, P. S. 1981. "Therapeutic approaches for chlordecone poisoning in humans." *Journal of Toxicology and Environmental Health* 8 (5-6):757-766. doi: 10.1080/15287398109530111.
- Guzelian, P. S. 1982a. "Chlordecone poisoning: A case study in approaches for detoxification of humans exposed to environmental chemicals." *Drug Metabolism Reviews* 13 (4):663-679. doi: 10.3109/03602538209011091.
- Guzelian, P. S. 1982b. "Comparative toxicology of chlordecone (Kepone) in humans and experimental animals." *Annual review of pharmacology and toxicology* 22:89-113. doi: 10.1146/annurev.pa.22.040182.000513.
- Guzelian, P. S. 1992. "The clinical toxicology of chlordecone as an example of toxicological risk assessment for man." *Toxicology Letters* 64-65 (C):589-596. doi: 10.1016/0378-4274(92)90236-D.
- Han, Xu, Lingling Meng, Yingming Li, An Li, Mary E. Turyk, Ruiqiang Yang, Pu Wang, Ke Xiao, Wenjuan Li, Junpeng Zhao, Qinghua Zhang, and Guibin Jiang. 2019. "Associations between Exposure to Persistent Organic Pollutants and Thyroid Function in a Case-Control Study of East China." *Environmental Science & Technology* 53 (16):9866-9875. doi: 10.1021/acs.est.9b02810.

- Hays, Sean M., Lesa L. Aylward, Judy S. LaKind, Michael J. Bartels, Hugh A. Barton, Peter J. Boogaard, Conrad Brunk, Stephen DiZio, Michael Dourson, Daniel A. Goldstein, John Lipscomb, Michael E. Kilpatrick, Daniel Krewski, Kannan Krishnan, Monica Nordberg, Miles Okino, Yu-Mei Tan, Claude Viau, and Janice W. Yager. 2008. "Guidelines for the derivation of Biomonitoring Equivalents: Report from the Biomonitoring Equivalents Expert Workshop." *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 51 (3, Supplement):S4-S15. doi: <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2008.05.004>.
- Heatherington, A. C., H. L. Fisher, M. R. Sumler, C. L. Waller, P. V. Shah, and L. L. Hall. 1998. "Percutaneous absorption and disposition of [¹⁴C]chlordecone in young and adult female rats." *Environmental Research* 79 (2):138-155. doi: 10.1006/enrs.1998.3862.
- Hervé, D., N. Costet, P. Kadhel, F. Rouget, C. Monfort, J. P. Thomé, L. Multigner, and S. Cordier. 2016. "Prenatal exposure to chlordecone, gestational weight gain, and birth weight in a Guadeloupean birth cohort." *Environmental Research* 151:436-444. doi: 10.1016/j.envres.2016.08.004.
- Hewitt, L. A., P. Ayotte, and G. L. Plaa. 1986. "Modifications in rat hepatobiliary function following treatment with acetone, 2-butanone, 2-hexanone, mirex, or chlordecone and subsequently exposed to chloroform." *Toxicology and Applied Pharmacology* 83 (3):465-473. doi: 10.1016/0041-008X(86)90229-2.
- Ho, I. K., K. Fujimori, T. P. Huang, and H. Chang-Tusi. 1981. "Neurochemical evaluation of chlordecone toxicity in the mouse." *Journal of Toxicology and Environmental Health* 8 (5-6):701-706. doi: 10.1080/15287398109530106.
- Houston, T. E., L. C. Mutter, R. V. Blanke, and P. S. Guzelian. 1981. "Chlordecone alcohol formation in the mongolian gerbil (*Meriones unguiculatus*): A model for human metabolism of chlordecone (kepone)." *Toxicological Sciences* 1 (3):293-298. doi: 10.1093/toxsci/1.3.293-d.
- Huber, J. J. 1965. "Some physiological effects of the insecticide Kepone in the laboratory mouse." *Toxicology and Applied Pharmacology* 7 (4):516-524. doi: 10.1016/0041-008X(65)90036-0.
- IARC. 1979. "Chlordecone." *IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to humans* 20:67-81.
- IARC. 1987. "Chlordecone." *IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to humans* 20:67-81. doi: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol1-42/mono20.pdf>.
- Ikegwonu, F. I., and H. M. Mehendale. 1991. "Biochemical assessment of the genotoxicity of the in vitro interaction between chlordecone and carbon tetrachloride in rat hepatocytes." *Journal of Applied Toxicology* 11 (4):303-310. doi: 10.1002/jat.2550110413.
- IRIS. 2009. Chlordecone (Kepone). Integrated Risk Information System. Chemical assessment summary. U.S. Environmental Protection Agency.
- Johnson, D. C., M. Sen, H. Kogo, and S. K. Dey. 1990. "Initiation of Embryo Implantation and Maintenance of Early Pregnancy in the Rat by Chlordecone (Kepone)." *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 195 (1):44-50. doi: 10.3181/00379727-195-43116.
- Kadhel, P., C. Monfort, N. Costet, F. Rouget, J. P. Thomé, L. Multigner, and S. Cordier. 2014. "Chlordecone exposure, length of gestation, and risk of preterm birth." *American Journal of Epidemiology* 179 (5):536-544. doi: 10.1093/aje/kwt313.
- Kavlock, R. J., N. Chernoff, E. Rogers, and D. Whitehouse. 1980. "Comparative tissue distribution of mirex and chlordecone in fetal and neonatal rats." *Pesticide Biochemistry and Physiology* 14 (3):227-235. doi: 10.1016/0048-3575(80)90029-2.
- Kitchin, K. T., and J. L. Brown. 1989. "Biochemical studies of promoters of carcinogenesis in rat liver." *Teratogenesis, Carcinogenesis, and Mutagenesis* 9 (5):273-285. doi: 10.1002/tcm.1770090503.
- Kodavanti, P. R. S., J. A. Cameron, P. R. Yallapragada, and D. Desai. 1990. "Effect of Chlordecone (Kepone) on Calcium Transport Mechanisms in Rat Heart Sarcoplasmic Reticulum." *Pharmacology and Toxicology* 67 (3):227-234.
- Larson, P. S., J. L. Egle Jr, G. R. Hennigar, R. W. Lane, and J. F. Borzelleca. 1979. "Acute, subchronic, and chronic toxicity of chlordecone." *Toxicology and Applied Pharmacology* 48 (1 PART 1):29-41. doi: 10.1016/S0041-008X(79)80005-8.

- Lastel, M. L., A. Fournier, S. Jurjanz, J. P. Thomé, C. Joaquim-Justo, H. Archimède, M. Mahieu, C. Feidt, and G. Rychen. 2018. "Comparison of chlordecone and NDL-PCB decontamination dynamics in growing male kids after cessation of oral exposure: Is there a potential to decrease the body levels of these pollutants by dietary supplementation of activated carbon or paraffin oil?" *Chemosphere* 193:100-107. doi: 10.1016/j.chemosphere.2017.10.120.
- Lee, J., and L. R. Curtis. 2006. "A Mixed Pregnane X Receptor And Estrogen Receptor Alpha Agonist Altered Hepatic Cholesterol Homeostasis And Increased Plasma High Density Lipoprotein Apolipoprotein A1 In Mice." *Toxicol Sci* 90 (1-S):270-1.
- Legoff, L., O. Dali, S. C. D'Cruz, A. Suglia, A. Gely-Pernot, C. Hémerly, P. Y. Kernanec, A. Demmouche, C. Kervarrec, S. Tevosian, L. Multigner, and F. Smagulova. 2019. "Ovarian dysfunction following prenatal exposure to an insecticide, chlordecone, associates with altered epigenetic features." *Epigenetics and Chromatin* 12 (1). doi: 10.1186/s13072-019-0276-7.
- Linder, R. E., T. M. Scotti, W. K. McElroy, J. W. Laskey, L. F. Strader, and K. Powell. 1983. "Spermotoxicity and tissue accumulation of chlordecone (Kepone) in male rats." *Journal of Toxicology and Environmental Health* 12 (2-3):183-192. doi: 10.1080/15287398309530417.
- Maier, W. E., and L. G. Costa. 1990. "Sodium, potassium-ATPase in rat brain and erythrocytes as a possible target and marker, respectively, for neurotoxicity: Studies with chlordecone, organotins and mercury compounds." *Toxicol Lett (Amst)* 51 (2):175-188.
- Maslansky CJ, Williams GM. 1981. "Evidence for an epigenetic mode of action in organochlorine pesticide hepatocarcinogenicity: a lack of genotoxicity in rat, mouse, and hamster hepatocytes." *Journal of Toxicology and Environmental Health* 8 (1-2):121-130. doi: <http://doi.org/10.1080/15287398109530056>.
- Mehmood, Z., A. G. Smith, M. J. Tucker, F. Chuzel, and N. G. Carmichael. 2000. "The development of methods for assessing the in vivo oestrogen-like effects of xenobiotics in CD-1 mice." *Food and Chemical Toxicology* 38 (6):493-501. doi: 10.1016/S0278-6915(00)00022-3.
- Molowa, D. T., A. G. Shayne, and P. S. Guzelian. 1986. "Purification and characterization of chlordecone reductase from human liver." *Journal of Biological Chemistry* 261 (27):12624-12627.
- Mortelmans, K., S. Haworth, T. Lawlor, W. Speck, B. Tainer, and E. Zeiger. 1986. "Salmonella mutagenicity tests. 2. Results from the testing of 270 chemicals." *Environ Mutagen* 8 (SUPPL 7):1-119.
- Multigner, L., J. R. Ndong, A. Giusti, M. Romana, H. Delacroix-Maillard, S. Cordier, B. Jégou, J. P. Thome, and P. Blanchet. 2010. "Chlordecone exposure and risk of prostate cancer." *Journal of Clinical Oncology* 28 (21):3457-3462. doi: 10.1200/JCO.2009.27.2153.
- Newbold, R. R., W. N. Jefferson, E. Padilla-Banks, V. R. Walker, and D. S. Pena. 2001. "Cell response endpoints enhance sensitivity of the immature mouse uterotrophic assay." *Reproductive Toxicology* 15 (3):245-252. doi: 10.1016/S0890-6238(01)00130-7.
- NTP. 1976. "Report on Carcinogenesis Bioassay of Technical Grade Chlordecone (Kepone) (CAS No. 143-50-0)." *Natl Cancer Inst Carcinog Tech Rep Ser*.
- OHAT. 2019. Handbook for Conducting a Literature-Based Health Assessment Using OHAT Approach for Systematic Review and Evidence Integration. Office of Health Assessment and Translation.
- Plaa, G. L., G. Caillé, M. Vézina, M. Iijima, and M. G. Côté. 1987. "Chloroform interaction with chlordecone and mirex: Correlation between biochemical and histological indices of toxicity and quantitative tissue levels." *Toxicological Sciences* 9 (2):198-207. doi: 10.1093/toxsci/9.2.198.
- Probst, G. S., R. E. McMahon, L. E. Hill, C. Z. Thompson, J. K. Epp, and S. B. Neal. 1981. "Chemically-induced unscheduled DNA synthesis in primary rat hepatocyte cultures: Comparison with bacterial mutagenicity using 218 compounds." *Environ Mutagen* 3:11-32.
- Rouget, Florence, Philippe Kadhel, Christine Monfort, Jean François Viel, Jean Pierre Thome, Sylvaine Cordier, and Luc Multigner. 2020. "Chlordecone exposure and risk of congenital anomalies: the Timoun Mother-Child Cohort Study in Guadeloupe (French West Indies)."

- Environmental Science and Pollution Research* 27 (33):40992-40998. doi: 10.1007/s11356-019-06031-y.
- Saunders, L., P. Kadhel, N. Costet, F. Rouget, C. Monfort, J. P. Thomé, L. Guldner, S. Cordier, and L. Multigner. 2014. "Hypertensive disorders of pregnancy and gestational diabetes mellitus among French Caribbean women chronically exposed to chlordecone." *Environment International* 68:171-176. doi: 10.1016/j.envint.2014.03.024.
- Savitz, D. A. 2014. "Invited commentary: Interpreting associations between exposure biomarkers and pregnancy outcome." *American Journal of Epidemiology* 179 (5):545-547. doi: 10.1093/aje/kwt314.
- Schoeny, R. S., C. C. Smith, and J. C. Loper. 1979. "Non-mutagenicity for salmonella of the chlorinated hydrocarbons aroclor 1254, 1,2,4-trichlorobenzene, mirex and kepone." *Mutation Research/Genetic Toxicology* 68 (2):125-132. doi: 10.1016/0165-1218(79)90140-X.
- Schumacher, J. M., and V. P. Eroschenko. 1985. "Transmission electron microscopic and scanning electron microscopic study of chlordecone kepone induced changes in the male mouse choroid plexus." *Toxicology* 35 (3):219-230.
- Sengupta, Pallav. 2013. "The Laboratory Rat: Relating Its Age With Human's." *International journal of preventive medicine* 4 (6):624-630.
- Simon, G. S., J. L. Egle Jr, R. W. Dougherty, and J. F. Borzelleca. 1986. "Dominant lethal assay of chlordecone and its distribution in the male reproductive tissues of the rat." *Toxicology Letters* 30 (3):237-245. doi: 10.1016/0378-4274(86)90161-X.
- Singh, Kavita, Andy Nong, Mark Feeley, and Hing Man Chan. 2019. "Development of Biomonitoring Equivalents for chlordane and toxaphene with application to the general Canadian population." *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 106:262-269. doi: <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2019.05.015>.
- Skalsky, H. L., M. W. Fariss, R. V. Blanke, and P. S. Guzelian. 1979. "The role of plasma proteins in the transport and distribution of chlordecone (Kepone) and other polyhalogenated hydrocarbons." *Ann. NY Acad. Sci.* 320:231-237.
- Smialowicz, R. J., R. W. Luebke, M. M. Riddle, R. R. Rogers, and D. G. Rowe. 1985. "Evaluation of the immunotoxic potential of chlordecone with comparison to cyclophosphamide." *Journal of Toxicology and Environmental Health* 15 (5):561-574. doi: 10.1080/15287398509530686.
- Soine, P. J., R. V. Blanke, P. S. Guzelian, and C. C. Schwartz. 1982. "Preferential binding of chlordecone to the protein and high density lipoprotein fractions of plasma from humans and other species." *Journal of Toxicology and Environmental Health* 9 (1):107-118. doi: 10.1080/15287398209530146.
- Squires J., Potter L., Bricker D. 1999. the ASQ user's guide for the Ages and Stages Questionnaires: a parent-completed child monitoring system.
- Suta, B. E. 1979. "Human population exposures to mirex and Kepone." *US NTIS PS Rep. PS 790* (109).
- Swanson, K., and D. Woolley. 1982. "Effects of chlordecone on maximal electroshock seizures, core temperature and food intake in rats: Comparison with dieldrin and DDT." *NeuroToxicology* 3 (3):155-156.
- Taylor, J. R. 1982. "Neurological manifestations in humans exposed to chlordecone and follow-up results." *NeuroToxicology* 3 (2):9-15.
- Taylor, J. R. 1985. "Neurological manifestations in humans exposed to chlordecone: Follow-up results." *NeuroToxicology* 6 (1):231-236.
- Tsushimoto, G., J. E. Trosko, C. c Chang, and F. Matsumura. 1982. "Inhibition of intercellular communication by chlordecone (kepone) and mirex in Chinese hamster V79 cells in vitro." *Toxicology and Applied Pharmacology* 64 (3):550-556. doi: 10.1016/0041-008X(82)90252-6.
- Uphouse, L., G. Mason, and V. Hunter. 1984. "Persistent vaginal estrus and serum hormones after chlordecone (Kepone) treatment of adult female rats." *Toxicology and Applied Pharmacology* 72 (2):177-186. doi: 10.1016/0041-008X(84)90301-6.

- Wang, T. Ph, I. K. Ho, and H. M. Mehendale. 1981. "Correlation Between Neurotoxicity And Chlordecone (Kepone) Levels In Brain And Plasma In The Mouse." *Neurotoxicology* 2 (2):373-381.
- Williams, G. M. 1980. "Classification of genotoxic and epigenetic hepatocarcinogens using liver culture assays." *Ann N Y Acad Sci* 349:273-282.
- Williams, J., K. Eckols, G. Stewart, and L. Uphouse. 1988. "Proestrous effects of chlordecone on the serotonin system." *NeuroToxicology* 9 (4):597-610.
- Williams, J., and L. Uphouse. 1991. "Vaginal cyclicity, sexual receptivity, and eating behavior of the female rat following treatment with chlordecone." *Reproductive Toxicology* 5 (1):65-71. doi: 10.1016/0890-6238(91)90112-S.

6 Annexes

6.1 Annexe : Présentation des intervenants

PREAMBULE : les experts membres de comités d'experts spécialisés, de groupes de travail ou désignés rapporteurs sont tous nommés à titre personnel, *intuitu personae*, et ne représentent pas leur organisme d'appartenance.

GT VALEURS SANITAIRES DE REFERENCES CHLORDECONE (GT VSR CLD)

Président

M. Luc BELZUNCES – Directeur de Recherche et Directeur du Laboratoire de Toxicologie Environnementale à INRAE – Compétences en toxicologie, chimie analytique, évaluation des risques

Membres

M. Aaron BLAIR : Professeur émérite - National Cancer Institute, U.S. National Institutes of Health - Compétences en épidémiologie

Mme Nathalie BONVALLOT : Enseignante chercheure - EHESP, Irset Inserm UMR_S 1085 - Compétences en toxicologie et évaluation des risques sanitaires.

M. Jean BOUYER : Directeur de Recherche - Inserm-Université Paris Saclay – Compétences en épidémiologie

M. Nicolas CHEVALIER : Professeur des universités, praticien hospitalier – Compétences en endocrinologie et en toxicologie clinique

M. Olivier CUSSENOT : Chirurgien des Hôpitaux et Professeur des Universités - Compétences Urologie, Cancérologie, Génétique médicale

Mme Clémence FILLOL : Responsable d'unité, Direction Santé environnement travail - Santé publique France - Compétences en épidémiologie

M. Sami HADDAD : Professeur titulaire - Université de Montréal – Compétences en toxicocinétique, évaluation des risques, évaluation de l'exposition et modélisation mathématique

M. Michel LAURENTIE : Directeur de Recherche - ANSES Laboratoires de Fougères – Compétence en modélisation mathématique (biocinétique) et statistique

Mme Francesca-Romana MANCINI : Chercheuse – Inserm U1018 Centre de recherche en Epidémiologie et Santé des Populations – Compétences en épidémiologie.

Mme Carmen MESSERLIAN : Professeur d'épidémiologie - Université de Harvard - Compétences en épidémiologie

M. Alain-Claude ROUDOT : Professeur des universités - Compétences en modélisation mathématique

Mme Paule VASSEUR : Professeur émérite - Compétences en toxicologie

M. Claude VIAU (démission le 24 juin 2020) : Professeur associé – Compétences en toxicologie et en hygiène du travail

M. Paolo VINEIS (démission le 15 janvier 2020) : Professeur – Imperial College of London – Compétences en épidémiologie

COMITÉ D'EXPERTS SPÉCIALISÉ

CES « Évaluation des risques physico-chimiques liés aux aliments » (2018-2021)

Président

M. Bruno LE BIZEC - Professeur des universités - Compétences en chimie analytique et évaluation des risques

Vice-présidents

M. Fabrice NESSLANY - Directeur de laboratoire - Compétences en toxicologie

Mme Karine TACK - Responsable de laboratoire - Compétences en chimie analytique

Membres

M. Claude ATGIE - Professeur des universités - Compétences en toxicologie

M. Pierre-Marie BADOT - Professeur des universités - Compétences en transfert des contaminants

Mme Marie-Yasmine BOTTEIN - Chercheur en toxicologie environnementale - Compétences en biotoxines marines

Mme Martine CLAUW - Professeur des universités - Compétences en toxicologie

M. Nicolas DELCOURT - Maître de conférence des universités, pharmacien hospitalier - Compétence en toxicologie clinique

Mme Christine DEMEILLIERS - Maître de conférence des universités - Compétences en toxicologie

M. Erwan ENGEL - Directeur de recherche - Compétences en chimie analytique

M. Jérôme GAY-QUEHEILLARD - Maître de conférence des universités - Compétences en impacts digestifs et métabolisme

M. Petru JITARU - Chef d'unité - Compétences en chimie analytique

Mme Sonia KHIER - Maître de conférence des universités - Compétences en pharmacocinétique

Mme Emilie LANCE - Maître de conférence des universités - Compétences en écotoxicologie et toxines

Mme Caroline LANIER - Maître de conférence des universités - Compétences en environnement

Mme Raphaële LE GARREC - Maître de conférence des universités - Compétences en toxicologie

M. Ludovic LE HEGARAT - Chef d'unité adjoint - Compétences en toxicologie

M. Nicolas LOISEAU - Chargé de recherche - Compétences en biochimie

M. David MAKOWSKI - Directeur de recherche - Compétences en statistiques, modélisation

M. Eric MARCHIONI - Professeur des universités - Compétences en chimie analytique

M. Jean-François MASFARAUD - Maître de conférence des universités - Compétences en transfert des contaminants

M. César MATTEI - Maître de conférence des universités - Compétences en toxicologie

M. Alain-Claude ROUDOT - Professeur des universités - Compétences en modélisation mathématique

M. Yann SIVRY - Maître de conférence des universités - Compétences en transfert des contaminants

Mme Paule VASSEUR - Professeur émérite - Compétences en toxicologie

PARTICIPATION ANSES

Coordination scientifique

M. Julien JEAN- Coordinateur d'expertise scientifique - ANSES

M. Fernando AGUILAR - Coordinateur d'expertise scientifique - ANSES

Contribution scientifique

M. Moez SANAA – Responsable de l'unité Evaluation des Risques liés aux Aliments

M. Jean-Luc VOLATIER – Responsable du Département Méthodologie et Observatoires

Secrétariat administratif

Mme Angélique LAURENT - ANSES

AUDITION DE PERSONNALITES EXTERIEURES

Modélisation PBPK chez l'homme

M. Claude EMOND – Professeur associé - École de santé publique, Université de Montréal - Département de santé environnementale et santé au travail.

CONTRIBUTIONS EXTERIEURES AU COLLECTIF

Appui sur l'interprétation des tests ASQ (neurotoxicologie)

M. Henri SCHROEDER – Maître de conférence - Université de Lorraine- Département de Neurosciences et Biologie Animale

Acquisition de données pour étudier la corrélation entre le taux de chlordécone dans le sang de cordon et dans le sang maternel

M. Luc MULTIGNER – Directeur de recherche INSERM U1085 - Institut de recherche en santé, environnement et travail – Equipe « Evaluation des expositions et recherche épidémiologique sur l'environnement, la reproduction et le développement »

6.2 Annexe : Synthèse des 15 études toxicologiques

Species (Strain) No./group	Exposure parameters	Doses (mg/kg/day)	Parameters monitored	Endpoint	NOAEL (mg/kg/day)	Less serious LOAEL (mg/kg/day)	Serious LOAEL (mg/kg/day)	Effect
(Burchfield et al. 1976) Report on Carcinogenesis Bioassay of Technical Grade Chlordecone (Kepone)								
Osborne-Mendel rats B6C3F1 mice 50 individuals per group	Oral exposure in feed during 80 weeks Observation at 90 weeks from the start of the study for mice and 112 weeks for rats Rat housed in wire cages and mice housed in plastic (PC ?) cages	8 and 24 ppm male rats 18 and 26 ppm female rats 20 and 23 ppm male mice 20 and 40 ppm female mice Dosages were adapted during the study because the initial doses were not tolerated (15 and 30 ppm for male rats - 30 and 60 ppm for female rats - 40 ppm for male mice - 40 and 80 ppm for female mice)	Signs of illness body weight every month Tumor incidence	Tumor incidence	not applicable	Not applicable	Not applicable	<p>Rats 7% (3/44) liver cancers males at 24 ppm 22% (10/45) liver cancers females at 26 ppm No liver cancers in both rat controls</p> <p>Neoplastic nodules in 5 rats : 2 at 8 ppm in males, 2 at 26 ppm in females and 1 in female controls.</p> <p>Liver hyperplasia associated with fatty infiltrations and liver degeneration in both sexes at both dosages (not observed in controls)</p> <p>Mice 81% (39/48) liver cancers in males and 53 (26/50) liver cancers in females at 20 ppm, 88% (43/49) liver cancers in males at 23 ppm and 47% (23/49) liver cancers in females at 40 ppm.</p> <p>Liver hyperplasia in all treated groups and in a few controls of each sexes</p>
(Williams and Uphouse 1991) Vaginal cyclicity, sexual receptivity, and eating behavior of the female rat following treatment with chlordecone								

Species (Strain) No./group	Exposure parameters	Doses (mg/kg/day)	Parameters monitored	Endpoint	NOAEL (mg/kg/day)	Less serious LOAEL (mg/kg/day)	Serious LOAEL (mg/kg/day)	Effect
Rat (CDF-344), adult females 3-8 rats for the vaginal estrus and sexual behavior 7-20 for behavioral delay	IP Injection on estrus, diestrus 1 or diestrus 2	0, 25, 50, 75 mg/kg bw	Body weight, food intake, vaginal smear, tremor, sexual receptivity, uterine and CNS progesterone receptors	Reproduction physiology and behavior	25 mg/kg	25 mg/kg	50 mg/kg	Persistent vaginal estrus (25 mg/kg), shortened vaginal cycle (50 mg/kg), delay in sexual behavior (25 mg/kg), decrease lordosis to mount ratio (25 mg/kg), decrease of the body weight (single dose 75 mg/kg), decrease of food intake (single dose 75 mg/kg), decrease of uterine progesterone receptors (single dose 75 mg/kg)
(Gely-Pernot et al. 2018) Gestational exposure to chlordecone promotes transgenerational changes in the murine reproductive system of males								
Swiss Mice F0 : n=3 for RNA-seq, germ cell and meiosis analysis - n=2 for Chip-seq F1 : n=3 for Chip-seq, and RNA-seq - n=5 for RT-qPCR	Oral gavage from ED6.5 to ED15.5 Analysis of F1, F2 and F3 males	Single dose of 100 µg/kg bw/day	Physiology of testes: - Germ cells Sertoli cells - Expression of genes involved in germ cell specification, pluripotent state, Sertoli functions, germ cell development - ESR1 expression - Sperm count - Integrity of meiosis - Histone methylation pattern	Male reproductive function	No applicable	Not applicable	Not applicable	F1 No effect on germ cell number. Decrease of epididymal spermatozoa number Change in essential gene expression pattern Increase of predicted ESR1 binding sites in Sertoli cells Meiosis alteration Alteration of Histone methylation pattern F3 Decrease of undifferentiated spermatogonia. Decrease of epididymal spermatozoa number Meiosis alteration Change in essential gene expression pattern Alteration of Histone methylation pattern Reduction of predicted ESR1 binding sites
(Alabed Alibrahim et al. 2019) <i>In vivo</i> comparison of the proangiogenic properties of chlordecone and three of its dechlorinated derivatives formed by in situ chemical reduction								

Species (Strain) No./group	Exposure parameters	Doses (mg/kg/day)	Parameters monitored	Endpoint	NOAEL (mg/kg/day)	Less serious LOAEL (mg/kg/day)	Serious LOAEL (mg/kg/day)	Effect
PC-3 cells (derived from a prostate cancer) Nude Mice	Oral exposure by gavage during 8 day. Question 1.7 and 33 µg/kg and per day or distribution of the total doses on 8 days Less than 10 mice per group n=(4-6) and the control group has the lowest number of mice (n=3) Age of the mice not precised	25 µg/L (5.10 ⁻⁸ M) and 500 µg/L (10 ⁻⁶ M) in cell culture 1.7 and 33 µg/kg (doses calculated of the basis of 2 mL of blood/mouse, a mean mouse body weight of 29.87 ± 0.39 g (n=41) and the equivalent blood concentrations used above in cell culture	Blood concentration at the end of exposure Tumor growth <i>In vitro</i> proliferation of PC-3 tumor cells Angiogenic activity: Neovascularisation of tumors and <i>in vitro</i> capillary length	Angiogenic activity	No NOAEL, both doses active	No applicable	1.7 µg/kg (and per day ?)	Increase of tumor growth: (CLD=CLD-1Cl) > (CLD-3Cl=CLD-4Cl) at 1.7 µg/kg. CLD > (CLD-1Cl=CLD-3Cl) > CLD-4Cl at 33 µg/kg. Important note : doses are not equivalent in terms of molecular ratio because each dechlorination reduce the molecular mass of 35.5 g/mol. Thus, for each dosage, CLD-1Cl, CLD-3Cl and CLD-4Cl represent respectively 92.6%, 78.2% and 71% of CLD molar quantity. Angiogenic activity: Increase of tumor vascularisation (<i>in vivo</i>) and increase of capillary length (<i>in vitro</i> on extracellular matrix): CLD > CLD-1Cl > CLD-3Cl > CLD-4Cl No effect on <i>in vitro</i> PC-3 tumor cell proliferation
(Larson et al. 1979)	Acute, subchronic, and chronic toxicity of chlordecone							
Rat Wistar 40 males 40 femelles	2 years (104 weeks) diet	0, (0, 1), 5, 10, 25, 50, 80 ppm, soit 0.05, 0.25, 0.5, 1.25, 2.5, 4 mg/kg bw/d	HE, UR, BW,OW, HP, CS	Proteinuria glomerulosclerosis	0.05		0.25	tremors, lethality at ≥ 1.25 growth at 0.25 HP liver at ≥1.25
(Maier and Costa 1990)	Na⁺-ATPase in Rat Brain and Erythrocytes as a Possible Target and Marker, Respectively, for Neurotoxicity: Studies with Chlordecone, Organotins and Mercury Compounds							
Male Sprague-Dawley rats (adults 250-350g) Nb non given	5h	single oral administration	100 mg/kg bw	Enzyme activity	Na ⁺ /K ⁺ -ATPase activity in brain and erythrocytes	> 285		No inhibition <i>in vivo</i> , contrary to <i>in vitro</i> (<i>in vitro</i> IC50 µM 13.07±1.7 in brain 32± 7 in erythrocytes)
(Newbold et al. 2001)	Cell response endpoints enhance sensitivity of the immature mouse uterotrophic assay							

Species (Strain) No./group	Exposure parameters	Doses (mg/kg/day)	Parameters monitored	Endpoint	NOAEL (mg/kg/day)	Less serious LOAEL (mg/kg/day)	Serious LOAEL (mg/kg/day)	Effect
immature CD-1 mice (minimum 5 animal per dose)	s.c. injection at PND 17, 18, 19 sacrifice on PND 20	0.1 - 10 ⁶ µg/kg per injection;	Endocrine	uterine weight, epithelial cell height, uterine gland number, PCNA (proliferating cell nuclear antigen) for cell proliferation			maximum tolerated dose supposed to be 10 mg/kg/d	Increase in uterine gland number, but no effect at the highest dose tested on uterotrophic wet weight, epithelial cell height, and on estrogen-inducible protein (lactoferrin (LF) and complement C3) immunochemistry. Increase in PCNA cell proliferation after 3 days of treatment (3 inj) but not after one inj.
mature females CD-1 mice (n=5) ovariectomized	s.c. injection (daily during 14 days)	10 mg/kg/d	Endocrine	uterotrophic wet weight,			10	no increase in uterine wet weight
(Legoff et al. 2019) Ovarian dysfunction following prenatal exposure to an insecticide, chlordecone, associates with altered epigenetic features								
Swiss mice	gavage pregnant mice from E6.5 to E15.5 (window for somatic to germline transition)	100 µg/kg/d in olive oil (150 µl for each mouse, including controls receiving olive oil only)	Ovarian function and epigenetic effects at E15, E17.5 ; at puberty (day 27) and at 3 & 5 months old adults	oxidative stress, immunohisto, meiosis, histone methylation, follicles population, oocyte maturation, puberty, body & ovaries weight (adult stage)			0,1	oxidative DNA damage (8-oxo-G) in embryonic oocytes & DNA strand breaks (DSB) at E15 and 17.5; meiotic defects associated with changes in epigenetic marks; delayed puberty (vaginal opening); decrease in primordial follicles and increase in atretic follicles; increased of DSB in adult ovaries; changes in genes regulating imprinting and pluripotency
(Johnson et al. 1990) Initiation of Embryo Implantation and Maintenance of Early Pregnancy in the Rat by Chlordecone (Kepone)								

Species (Strain) No./group	Exposure parameters	Doses (mg/kg/day)	Parameters monitored	Endpoint	NOAEL (mg/kg/day)	Less serious LOAEL (mg/kg/day)	Serious LOAEL (mg/kg/day)	Effect
female rats Holtzman strain g	i.p. injection just before mating in normal conditions or at GD8 in hypophysectomized rats	20, 40, 60, 80 mg/kg (+50 mg/kg in hypophysectomized rats)	fertility, uterine implantation in early pregnancy	Nb pregnant rats, Nb embryos/animal, Nb implantation sites, Nb blastocysts recovered/animal, weight of uterine swellings containing embryo, decidual tissue and myometrium in hypophysectomized rats and in ovariectomized rats, progesterone serum concentrations of pregnant rats (control or treated) measured over early-pregnancy (up to GD7)	80 mg/kg for fertility, early embryo development (blastocyst), implantation ; 40 mg/kg for decline in progesterone serum concentrations on GD5	60 mg/kg for decline in progesterone concentration (no effect on implantation)		estrogenicity of chlordecone resulting in initiation of implantation, induction of decidualization and maintenance of pregnancy in early stage in hypophysectomized rats (up to GD8)
(Lastel et al. 2018) Comparison of chlordecone and NDL-PCB decontamination dynamics in growing male kids after cessation of oral exposure: Is there a potential to decrease the body levels of these pollutants by dietary supplementation of activated carbon or paraffin oil?								
Goats - Alpine kids (<i>Capra hircus</i>), 9.3 ± 0.5 weeks, 21 ± 1 kg (25 ± 1 kg at the end of the study) 16 males 4 groups of 4 kids according to their body weight	Oral, continuous 25-day adaptation period then 21-d contamination followed by a 21-d decontamination period	daily exposure of 0.05mg CLD/kg bw (0,30 µg for total PCB)	Kids' growth, physical damages Blood samples (concentrations of CLD and PCD after decontamination) Adipose tissue, liver and diaphragm analysis of contaminated animals	Accumulation of CLD in the liver and the muscle but not in adipose tissue Effective decontamination (67%) after CLD exposure Half-life of CLD of 11.7 ± 1.7 days No modulation by AC or PO	Not the purpose of the study	Not the purpose of the study	Not the purpose of the study	
(Mehmood et al. 2000) The development of methods for assessing the <i>in vivo</i> oestrogen-like effects of xenobiotics in CD-1 mice								

Species (Strain) No./group	Exposure parameters	Doses (mg/kg/day)	Parameters monitored	Endpoint	NOAEL (mg/kg/day)	Less serious LOAEL (mg/kg/day)	Serious LOAEL (mg/kg/day)	Effect
CD-1 Mice, 21 days	Subcutaneous Single dose	20 mg/kg bw	Relative uterine weight; uterine peroxidase activity; BrdU incorporation	None	None	None	None	
(Lee and Curtis 2006) A Mixed Pregnane X Receptor And Estrogen Receptor Alpha Agonist Altered Hepatic Cholesterol Homeostasis And Increased Plasma High Density Lipoprotein Apolipoprotein A1 In Mice Toxicol Sci, 2006								
C57BL/6 mice, 6 to 7-week-old, 20-25 grams + HEK293 cells Male 3 groups ; number of repetitions not available	Intraperitoneal injection 3 or 14 days exposure	5 or 15 mg/kg bw/d in corn oil Data available only for 15 mg dose	Hepatic microsomal enzyme activities & hepatic cholesterol content ; plasma lipid analyses Reporter gene assays (Gln4 with LXR, FXR, PXR and PPAR) on HEK293 cells	Decreased on plasma non-HDL-cholesterol (LOAEL 15 mg/kg bw) No change in hepatic cholesterol content In HEK293 cells, inhibition of LXR (alpha and beta) and activation of FXR, PXR and PPAR alpha	None	None	None	
(Kodavanti et al. 1990) Effect of Chordecone (Kepone) on Calcium Transport Mechanisms in Rat Heart Sarcoplasmic Reticulum								

Species (Strain) No./group	Exposure parameters	Doses (mg/kg/day)	Parameters monitored	Endpoint	NOAEL (mg/kg/day)	Less serious LOAEL (mg/kg/day)	Serious LOAEL (mg/kg/day)	Effect
Sprague-Dawley rats, adults, 250-300 grams Male 6 per group ; 4 groups	Oral intubation 3 days exposure	0 – 25 – 50 and 75 mg/kg bw/d in corn oil	Cardiac sarcoplasmic reticulum ⁴⁵ Ca-uptake (<i>in vivo</i> and <i>in vitro</i>) and Ca ²⁺ -ATPase activity Cardiac sarcoplasmic reticulum protein phosphorylation <i>In vitro</i> = sarcoplasmic reticulum prepared from normal rat hearts (non priory exposed to CD)	Inhibition of cardiac sarcoplasmic reticulum (SR) ⁴⁵ Ca-uptake (LOAEL 5 µM – IC ₅₀ 7 µM <i>in vitro</i> ; LOAEL 25 mg/kg bw <i>in vivo</i>) Inhibition of cardiac sarcoplasmic reticulum protein phosphorylation (LOAEL 0.7 µM <i>in vitro</i> ; LOAEL 25 mg/kg bw <i>in vivo</i>)	None	None	None	
(Williams et al. 1988)	Proestrous effects of chlordecone on the serotonin system							

Species (Strain) No./group	Exposure parameters	Doses (mg/kg/day)	Parameters monitored	Endpoint	NOAEL (mg/kg/day)	Less serious LOAEL (mg/kg/day)	Serious LOAEL (mg/kg/day)	Effect
CDF-344 rats	<p>Intact females on the morning (10-11 h am) of proestrus and diestrus, injection of 75 mg/kg chlordecone. Animals were sacrificed on the evening (6-7 h pm) of proestrus</p> <p>Ovariectomized females Subcutaneous injection of estradiol or chlordecone in sesame oil vehicle, two hours before analysis</p>	<p>- Vehicle (sesame oil) - 10 µg/individual estradiol (positive control) - 75 mg/kg chlordecone</p>	<p>- Sexual receptivity - 5-HT and 5-HIAA content in prefrontal cortex - [3H]-5-HT binding on hypothalamic membranes</p>	<p>Intact females: 5-HT binding - Decrease ($p \leq 0.1$) of [3H]-5-HT binding after chlordecone injection on diestrus (75 mg/kg) and not at proestrus (Problem with only one control and the nature of this control is not indicated).</p> <p>- No effect on Kd and Bmax: Control Kd = 2.9 nM and Chlordecone Kd = 2.7 nM - Control Bmax = 320 pmol/g proteins and chlordecone Kd = 296 pmol/g proteins.</p> <p>- Higher ability of 8-OH-DPAT to compete with 3H-5-HT binding in control than in chlordecone-treated females</p> <p>- Decrease of 5-HT but not of 5-HIAA cortical content</p> <p>Ovariectomized females Increase in Kd and no effect on Bmax in ovariectomized females treated with chlordecone</p>	Not applicable		LOAEL with a single dose = 75 mg/kg pc	Decrease of 3H-5-HT binding on hypothalamic membranes Decrease of 5-HT content in cortex Decrease of 3H-5-HT Kd in ovariectomized females

Species (Strain) No./group	Exposure parameters	Doses (mg/kg/day)	Parameters monitored	Endpoint	NOAEL (mg/kg/day)	Less serious LOAEL (mg/kg/day)	Serious LOAEL (mg/kg/day)	Effect
				but an increase with estradiol				

(Uphouse, Mason, and Hunter 1984) Persistent vaginal estrus and serum hormones after chlordane treatment to adult females

Species (Strain) No./group	Exposure parameters	Doses (mg/kg/day)	Parameters monitored	Endpoint	NOAEL (mg/kg/day)	Less serious LOAEL (mg/kg/day)	Serious LOAEL (mg/kg/day)	Effect
1ère expérience: Rats femelles (Fischer-344 âgés de 8 à 10 semaines) intacts, 24/1; 2ème expérience: Fischer-344 (âgés de 6 à 8 semaines) intacts, 20/1.	1ère expérience: IP during proestrus; 2ème expérience: IP during diestrus; 3ème expérience: IP ovariectomisés	1ère expérience: 50 mg/kg, sacrifiés 8 à 9 heures après; 2ème expérience: 50 mg/kg, sacrifiés 32 ou 36 heures après; 3ème expérience: 50 mg/kg, sacrifiés 12 ou 36 heures après	Détermination des hormones sériques LH (lutéinisante), PRL (prolactine), FSH (folliculo-stimulant), GK (croissance)	Niveaux sériques des hormones mesurés par radio immuno-essai		50 mg/kg		1ère expérience: pas d'effets observés, 2ème expérience: pas d'effet significatifs observés chez les femelles ne présentant pas d'accumulation de liquide dans l'utérus, FSH et LH augmente significativement chez les femelles pas accumulation de liquide dans l'utérus, PRL augmente significativement chez les contrôles, GH pas de différence 3ème expérience: niveaux sériques de LH diminuent et ceux de PRL augmentent significativement après 36 heures pas avant. FSH et GH pas affectés.
(Schumacher and Eroschenko 1985)	Transmission electron microscopic and scanning electron microscopic study of chlordecone kepone induced changes in the male mouse choroid plexus							
Souris (no strain mentionned) 15/6	IP Injection : "The criteria for selecting the chlordécone doses were based on the observations that, in adult mice, these concentrations were both highly estrogenic as well as toxic, producing similar neuromuscular disorders reported in occupationally exposed workers"	0, 100, 250, 500, 100 µg + groupe avec 10 µg estradiol-17beta pendant 15 jours	Examen histopathologique par SEM et TEM	Le choroid plexus choroid du quatrième ventricule des 5 souris par group a été prélevé et fixé. "The choroid plexus resides in the innermost layer of the meninges (pia mater) which is in close contact with the cerebral cortex and spinal cord."	100 µg	250 µg		Effets généraux: tous les animaux ont montré des tremblements corporels, ces symptômes s'accompagnent de crises épileptiques, d'étourdissements, de faiblesses, de problèmes dans la démarche et de troubles visuels, mortalité élevé à la fin des 15 jours de l'expérience. Effets spécifiques SEM comparés aux contrôles: les cellules épithéliales des plexus choroïdes montraient des microvillosités et présentaient des dépressions cytoplasmiques et/ou de détérioration du plasma. Augmentation de morceaux entre les cellules. TEM comparés aux contrôles: augmentation des vacuoles dans le cytoplasme et entre les cellules adjacentes, dégénération des organes intracellulaires, désorganisation membranaire, absence de microvillosités et présence de débris cellulaires. Ces effets étaient dose-dépendant. Mêmes effets observés dans le groupe estradiol.

6.3 Annexe : Synthèse des effets aigus et sub-chroniques du chlordécone (depuis le rapport ATSDR 2019)

Tableau 10 : NOAEL et LOAEL les plus bas identifiés dans les études de toxicité aiguë par voie orale de Chlordécone

Critère principal	Effet	NOAEL (mg/kg pc/j)	LOAEL (mg/pc/j)	Référence
Poids corporel	15% de perte du poids corporel maternel chez des rattes porteuses gavées pendant les 7- 16 jours de gestation		2	(Chernoff and Rogers 1976)
Hématologie	Diminution des neutrophiles chez des rats exposés pendant 10 jours	5	10	(Smialowicz et al. 1985)
Hépatique	Augmentation des transaminases, des phosphatases alcalines et de la gamma-glutamyl- transférase sérique chez des rats gavés pendant 10 jours	5	10	(EPA 1986)
Rénal	Augmentation de l'azotémie chez des rats gavés pendant 10 jours	5	10	(EPA 1986)
Endocrinien	Diminution de l'épinéphrine dans la médullosurrénale de rats traités pendant 8 jours dans l'alimentation		17	(Baggett, Thureson-Klein, and Klein 1980)
Immunologique	Diminution du poids de la rate et du thymus, du nombre de leucocytes , de l'activité des cellules NK, de la réponse à la Concanavaline A chez des rats gavés pendant 10 jours	5	10	(EPA 1986)
Neurologique	Augmentation de la réponse au sursaut de rats mâles jeunes adultes gavés pendant 10 jours	1,25	2,5	(EPA 1986)
Reproduction	Cycle oestrogénique persistant chez des rattes gavées une seule fois		35	(Swanson and Woolley 1982)
Développement	86% de diminution de survie postnatale des petits de 3 jours après gavage de rattes porteuses pendant les 7- 16 jours de gestation		10	(EPA 1986)

Source : Rapport ATSDR, 2019

Tableau 11 : NOAEL et LOAEL les plus bas identifiés dans les études de toxicité sub-chronique par voie orale de Chlordécone

Critère principal	Effet	NOAEL (mg/kg pc/j)	LOAEL (mg/pc/j)	Référence
Poids corporel	13% de perte de gain de poids chez des rats traités pendant 3 mois dans l'alimentation		1,17	(Cannon and Kimbrough 1979)
Hépatique	Nécrose focale chez des rats traités pendant 3 mois dans l'alimentation		1,17	(Cannon and Kimbrough 1979)
Endocrinien	Hyperplasie réversible du cortex surrénalien chez des rats traités pendant 3 mois dans l'alimentation		1,17	(Cannon and Kimbrough 1979)
Neurologique	Signes d'hyperexcitabilité, légers tremblements chez des rats traités pendant 90 jours dans l'alimentation	0,26	0,83	(Linder et al. 1983)
Reproduction	46–48% de diminution de la mobilité et de la viabilité spermatiques; diminution de 19% de la concentration de sperme dans l'épididyme chez des rats traités pendant 90 jours dans l'alimentation	0,26	0,83	(Linder et al. 1983)
Développement	Diminution de la survie postnatale des petits de rats traités jusqu'à 130 jours dans l'alimentation	1,8	7,01	(Huber 1965)

Source : Rapport ATSDR, 2019

6.4 Annexe : Grille de lecture des articles épidémiologiques

Les tableaux suivants correspondent à la relecture critique des études épidémiologiques, adaptée selon les grilles d'analyse proposée par l'OHAT (Office of Health Assessment and Translation).

Description of the Study				
Reference, Study Design, & Population	Health Outcome	Exposure	Statistical Analysis	Results
Authors and Date: Study design: Number: Location: Sex (% male): ♂♀(%) Sampling time frame: Age: Exclusions: Funding source: Author conflict of interest:	Outcome 1: Outcome 2:	Exposure assessment: Exposure levels:	Outcome 1: Outcome 2: Adjustment factors: Statistical power:	AdjOR Outcome 1 : Outcome 2 :
RISK OF BIAS ASSESSMENT				
Risk of bias response options for individual items:				
Bias Domain	Criterion	Response		
Selection	Was administered dose or exposure level adequately randomized?			
	Was allocation to study groups adequately concealed?			
	Were the comparison groups appropriate?			
Confounding	Does the study design or analysis account for important confounding and modifying variables?			
	Did researchers adjust or control for other exposures that are anticipated to bias results?			
Performance	Were experimental conditions identical across study groups?			
	Did deviations from the study protocol have an impact on the results?			
	Were the research personnel and human subjects blinded to the study group during the study?			

Attrition	Were outcome data incomplete because of attrition or exclusion from analysis?		
Detection	Were the outcome assessors blinded to study group or exposure level?		
	Were confounding variables assessed consistently across groups using valid and reliable measures?		
	Can we be confident in the exposure characterization?		
	Can we be confident in the outcome assessment?		
Selective reporting	Were all measured outcomes reported?		
Statistical issues	Were there any other potential threats to internal validity (e.g., inappropriate statistical methods)?		
Other			
Conclusions	Is there a dose-response relationship? If yes, can we be confident?		
	Should we retain this study for the expertise?		

RISK OF BIAS	
definitely low risk of bias	++
probably low risk of bias	+
probably high risk of bias	-
definitely high risk of bias	--
not applicable	n/a

Template Option 1: Human Study				
Description of the Study : Chlordecone exposure and risk of prostate cancer				
Reference, Study Design, & Population	Health Outcome	Exposure	Statistical Analysis	Results
<p>Authors and Date : Multigner <i>et al.</i> 2010 Study design: Case-control Number: 623 of the 709 cases of histologically confirmed prostate cancer/671 of the 722 controls included Location: Guadeloupe Sex (% male): 100% male Sampling time frame: Incident cases occurred from 06/2007 to 12/2007; controls free from prostate cancer from 01/2005 to 12/2006 Age: Median age for cases 66.2 years; median age for controls 60.6 years Exclusions: Not exclusions, but of the 850 cases: 10 refused to participate, 28 did not provide inclusion criteria, 103 provided incomplete information. For controls: 173 of 900 controls were not included because of various problems. Funding source: Programme Hospitalier de Recherche Clinique, the Plan Pluri-Formation from the French Ministry of Education and Research, the French Ministry of Overseas Territories, the French Agency for Environmental and Occupational Health Safety, the Guadeloupean Division of Social, Health, and Welfare Affairs Directorate, the National Health Directorate, the Association pour la</p>	<p>Outcome 1: Prostate cancer</p>	<p>Exposure assessment: plasma chlordecone levels and cumulative plasma levels (plasma level X years exposed) Limit of detection (LOD): 0.25 µg/L. Values <LOD replaced with ½ LOD</p> <p>Exposure levels: Cases: >LOD 68.7%; median 0.44 µg/L; Interquartile range 0.25- 1.00</p> <p>Controls: >LOD 66.8%; median 0.40 µg/L; Interquartile range 0.25-0.86</p> <p>Exposure categories (C): C1: ≤0.25 µg/L (LOD) C2: >0.25-0.47 µg/L C3: >0.47-0.96 µg/L C4: >0.96 µg/L</p>	<p>Outcome 1: logistic regression models</p> <p>Adjustment factors: Looked at age, Caribbean origin, education, BMI, waist/hip ratio, alcohol use, smoking, urogenital infections, diabetes, viral infections, prostate cancer screening, family history of prostate cancer, banana farming, residence in western countries, year of reference date, total plasma lipid, series/batch number of chlordecone analysis. Final multivariable model included: age, lipid concentration, waist/hip ratio, history of prostate cancer screening</p> <p>Statistical power: Odds ratios and 95% confidence intervals However irrelevant since confidence intervals are provided</p>	<p>AdjOR</p> <p>Outcome 1 :</p> <p>OR by Plasma Concentration. C1 [cs 195/ctr 223]: REF C2 [cs128/ctr 150]: 1.11 (0.75-1.65) C3 [cs 139/ctr 149]: 1.22 (0.82-1.83) C4 [cs 161/ctr 149]: 1.77 (1.21-2.58) p for trend=0.002</p> <p>OR by Cumulative exposure index by quartile, µg/L × No. of years Low [cs 88/ctr 112]: REF Middle low [cs101/ctr 112]: 1.06 (0.62-1.82) Middle high [cs 101/ctr 112]: 1.23 (0.72-2.11) High [cs 134/ctr 122]: 1.73 (1.04-2.88) p for trend=0.004</p> <p>OR with exposure doubled among those also with a family history of prostate cancer and residence in western countries.</p> <p>ORs from multivariable analyses were larger than those from simple age adjusted ORs,</p>

Recherche sur le Cancer, the Comité Guadeloupe Ligue contre le Cancer; Grant No. 212844 from the European Union (Developmental Effects of Environment on Reproductive Health). Author conflict of interest: None declared.				
RISK OF BIAS ASSESSMENT				
Risk of bias response options for individual items:				
Bias Domain	Criterion	Response		
Selection	Was administered dose or exposure level adequately randomized?	NA	An observational human study, so randomization of exposure not possible	
	Was allocation to study groups adequately concealed?	NA		
	Were the comparison groups appropriate?	++	Yes	
Confounding	Does the study design or analysis account for important confounding and modifying variables?	++	Yes	
	Did researchers adjust or control for other exposures that are anticipated to bias results?	++	Yes	
Performance	Were experimental conditions identical across study groups?	++	Yes. Appropriate for an epidemiologic study	
	Did deviations from the study protocol have an impact on the results?	+	Have not seen study protocol, but this is a well designed and well conducted epidemiologic study	
	Were the research personnel and human subjects blinded to the study group during the study?	+	Not clear, but probably. Would have taken a special effort to keep track of case or control status in the laboratory or statistical analysis	
Attrition	Were outcome data incomplete because of attrition or exclusion from analysis?	+	Data were missing on some variables was less than 5%, except for waist/hip ratio of 17% and genotype of 8.6%. These would have to be associated with both exposure and disease to bias ORs	
Detection	Were the outcome assessors blinded to study group or exposure level?	+	Appropriate for observational epidemiologic studies. It is impossible for everyone to be completely blinded in an observational study.	

	Were confounding variables assessed consistently across groups using valid and reliable measures?	++	No reason to think they were not consistent across various subgroups. Approach standard for epidemiology studies.
	Can we be confident in the exposure characterization?	++	Yes. High quality assessment for an epidemiologic study of environmental exposure
	Can we be confident in the outcome assessment?	++	Yes. Prostate cancers histologically confirmed.
Selective reporting	Were all measured outcomes reported?	++	It appears so because purpose was to study prostate cancer.
Statistical issues	Were there any other potential threats to internal validity (e.g., inappropriate statistical methods)?	++	No
Other			A high-quality epidemiologic study
Conclusions	Is there a dose-response relationship? If yes, can we be confident?		Yes. Highly statistically significant. Evaluation of the dose-response within subgroups of the participants is consistent with a real association
	Should we retain this study for the expertise?		Absolutely. Definitely low risk of bias.

Template Option 1: Human Study				
Description of the Study : Cognitive, Visual, and Motor Development of 7-month-old Guadeloupean Infants Exposed to Chlordecone				
Reference, Study Design, & Population	Health Outcome	Exposure	Statistical Analysis	Results
<p>Authors and Date : Dallaire <i>et al.</i> 2012</p> <p>Study design: prospective Mother-child cohort (Timoun)</p> <p>Number: 153 mother-child pairs</p> <p>Location: Guadeloupe</p> <p>Sex (% male): 43.8% male among children</p> <p>Sampling time frame: December 2004 to December 2007</p> <p>Age: 7 months of age</p> <p>Exclusions:</p> <p>-criteria associated with maternal diseases: history of diabetes,</p>	<p>Outcome 1:</p> <p>Visual acuity (VA) at 7 months of age.</p> <p>Teller visual acuity card test II (TAC).</p> <p>Outcome 2:</p> <p>Cognition (Cg) at 7 months of age.</p> <p>Outcome 3:</p> <p>Fagan test of intelligence memory (FTII) was</p>	<p>Exposure assessment:</p> <p>Prenatal exposure:</p> <p>Cord plasma samples.</p> <p>Limit of detection (LOD): 0.06 µg/L</p> <p>Postnatal exposure:</p> <p>Breast milk samples (3 months after delivery; n= 88)</p> <p>LOD: 0.34 µg/L;</p> <p>Estimated dietary exposure using semi quantitative food frequency.</p>	<p>Outcome 1 and 2:</p> <p>Simple and multiple linear regression models</p> <p>Outcome 3:</p> <p>Logistic regression models</p> <p>Adjustment factors:</p> <p>potential confounders: socio-economic and medical characteristics of mothers and infants, maternal vitamin supplementation during pregnancy (yes/no), cord Se concentration,</p>	<p>Outcome 1:</p> <p>VA (Teller acuity cards)</p> <p>Prenatal exposure</p> <p><LOD [n=58]: REF</p> <p>>LOD-median [n=38]: -0.11 (-0.29 – 0.06)</p> <p>>median [n=39]: -0.08 (-0.26 – 0.10)</p> <p>p for trend=0.29</p>

<p>gestational diabetes mellitus, hypertension, epilepsy, human immunodeficiency virus infection, and long-term corticotherapy, , incorrect address or refusal to participate, incomplete data regarding chlordecone quantification in umbilical cord or important sociodemographic information;</p> <p>-criteria for newborns: not singleton, gestational age <37 wk, APGAR<7 at 5 min, intrauterine growth restriction <10th percentile of birth weight for gestational age, severe respiratory distress, severe icterus with 3 sessions (2–3 h/session) of intensive phototherapy, hypoglycemia and confirmed materno-foetale infection treated with antibiotics 448–72 h.</p> <p>Funding source: the French National Health Directorate, French Ministry of Environment, French Agency for Environmental and Occupational Safety, National Agency for Research, French Institute for Public Health Surveillance. RD was supported through a postdoctoral fellowship from Canadian Institutes of Health Research.</p> <p>Author conflict of interest: None declared.</p>	<p>administered to assess visual recognition memory and speed of processing visual information. The infant is shown two identical target photos for a fixed period and is then shown the familiar target paired with a novel one.</p> <p>Two measures: novelty preference (the proportion of looking time devoted to the novel stimulus), and average duration of the infant's visual fixations to the stimuli. Novelty preference is thought to reflect recognition memory and is based on the infant's tendency to look longer at novel stimuli compared to familiar ones. Visual fixations are used to represent the speed of processing the visual stimuli for memory encoding. Novelty preference and fixation duration during the first year of life are moderately predictive of childhood IQ scores</p> <p>Outcome 3: Motor development (MD) at 7 months of age</p> <p>The revised version of the Brunet-Lezine was developed to evaluate four developmental domains (fine and gross motor development, language, and socialization) for infants aged 2 to 30 months. In this study, the assessment focused on motor functions. In order to reduce</p>	<p>Exposure levels: <u>Cord plasma</u> >LOD: 56.2%</p> <p>Median concentration in quantified samples: 0.31 µg/L ;</p> <p>Exposure categories: <LOD (<0.06 µg/L) >LOD–median: 0.06-0.31 µg/L; >median: >0.31 µg/L</p> <p><u>Breast milk</u> >LOD: 77.3%</p> <p>Values <LOD replaced with ½ LOD; a value equal to the median concentration of chlordecone (0.70 mg/L) quantified in the subsample was imputed to the remaining breastfed infant (n=8) for which chlordecone concentrations in breastmilk were missing.</p> <p><i>NB: PCB153, p,p'-DDE, lipids, total mercury (Hg), lead (Pb), selenium (Se) and docosahexaenoic acid (DHA) were also measured in cord whole blood.</i></p>	<p>and infant medications use at time of assessment (yes/no for antipyretics and drugs inducing drowsiness or agitation) as well as maternal nonverbal intellectual functioning assessed with the Raven's Progressive Matrices continuous score, single parenting (yes/no) and maternal depression from continuous score on the Edinburgh Postnatal Depression Scale. Cries, hits, and threats between parents were considered domestic violence. Birth complications were defined as any of the following delivery incidents: placental abruption, foetal heart rate abnormalities, maternal fever, emergency caesarean section, amniotic fluid with meconium, funicular vascular anomalies, and APGAR o4 at 1min.</p> <p>Statistical power: Outcomes 1 and 2: β and 95% CI provided Outcome 3: OR 95% CI provided</p>	<p>Postnatal exposures to chlordecone were also unrelated to visual acuity</p> <p>Outcome 2 :</p> <p>Cg (Novelty preference on FTII) Prenatal exposure <LOD [n=67]: REF >LOD-median [n=43]: -0.10 (-0.26 – 0.06) >median [n=43]: -0.19 (-0.35 – -0.03) p for trend=0.02</p> <p>Cg (Processing speed on FTII) Prenatal exposure <LOD [n=55]: REF >LOD-median [n=35]: 0.15 (-0.04 – 0.35) >median [n=40]: 0.05 (-0.14 – 0.24) p for trend=0.47</p> <p>Postnatal exposures to chlordecone were unrelated to cognition</p> <p>Outcome 3 :</p> <p>MD (fine motor score) Prenatal exposure <LOD [n=60]: REF >LOD [n=69]: -1.26 (1.09 – 1.47)</p>
--	--	--	---	--

	the length of testing, only a limited number of items were administrated. Three out of 11 (7 to 9 months) and 6 out of 13 items (7 to 10 months) on the fine and gross motor development subscales were assessed. Assessment of the infants' motor development was based on maternal report.			MD (gross motor score) Prenatal exposure <LOD [n=57]: REF >LOD [n=72]: 0.96 (0.81 – 1.13) Postnatal exposures to chlordecone were unrelated to motor development
RISK OF BIAS ASSESSMENT				
Risk of bias response options for individual items:				
Bias Domain	Criterion		Response	
Selection	Was administered dose or exposure level adequately randomized?	NA		
	Was allocation to study groups adequately concealed?	NA		
	Were the comparison groups appropriate?	NA		
Confounding	Does the study design or analysis account for important confounding and modifying variables?	++	Yes, many potential confounders were taking account in the study (cf above)	
	Did researchers adjust or control for other exposures that are anticipated to bias results?	++	Yes, PCB 153, pp'-DDE, Hg, Pb, Se, DHA	
Performance	Were experimental conditions identical across study groups?	NA		
	Did deviations from the study protocol have an impact on the results?	+	No deviations reported	
	Were the research personnel and human subjects blinded to the study group during the study?	NA		

Attrition	Were outcome data incomplete because of attrition or exclusion from analysis?	+	Yes, 153 children and only 88 women for breast milk but they were no statistical difference between excluded and included participants with regard to maternal and newborns characteristics
Detection	Were the outcome assessors blinded to study group or exposure level?	NA	
	Were confounding variables assessed consistently across groups using valid and reliable measures?	++	Yes
	Can we be confident in the exposure characterization?	++	The LOD is low to analyze CLD
	Can we be confident in the outcome assessment?	+	Yes but because of time constraints, authors were unable to perform the whole Brunet-Lezine test. Therefore, results with motor function should be interpreted with caution.
Selective reporting	Were all measured outcomes reported?	++	Yes
Statistical issues	Were there any other potential threats to internal validity (e.g., inappropriate statistical methods)?	++	Not identified
Other		-	The population studied is only issued of guadeloupean infants aged at 7 months and they are only 153. Outcome measured are not easily interpretable in terms of public health.
Conclusions	Is there a dose-response relationship? If yes, can we be confident?		Yes
	Should we retain this study for the expertise?		Yes

Template Option 1: Human Study				
Description of the Study : Chlordecone and Blood Steroid Hormone Levels in Middle-Aged Men				
Reference, Study Design, & Population	Health Outcome	Exposure	Statistical Analysis	Results
Authors and Date: Emeville <i>et al.</i> 2013 Study design:	Outcome 1 :	Exposure assessment: Serum chlordecone level	Outcome 1: Linear regression analyses	AdjOR Outcome 1 :

<p>Cross sectional study Number: 277 Caribbean men of African descent Location: Guadeloupe Sex (% male): 100% male Sampling time frame: summer: 24.1%/autumn: 29.0%/winter: 24.9%/spring: 22% Age: median: 58 years (min-max: 45-69) Exclusions: men who did not fulfill the inclusion criteria [a) both parents born on any Caribbean island with a population of predominantly African descent, b) no history of a chronic medical disorder and standard biochemical and hematological blood parameters in the normal range, c) no hormone treatments or drugs known to influence the hypothalamic-pituitary-gonadal-adrenal axis (including inhibitors of 5 α reductase), d) body mass index (BMI)<30] or who had provided too little blood Funding source: None declared. Author conflict of interest: None declared.</p>	<p>Blood levels of steroid hormones (DHEA, DHEAS, AD, ADIOL, E1, E1 S, E2, T, ft, BT, DHT, SHBG, FSH and LH)</p>	<p>Limit of detection (LOD) 0.06 $\mu\text{g/L}$ Values <LOD estimated by a maximum likelihood estimation method Exposure levels: >LOD 86.7 GM = 0.40 $\mu\text{g/L}$ median = 0.45 $\mu\text{g/L}$ max. = 44.1 $\mu\text{g/L}$ NB: DDE, PCB congeners 138, 153 and 180 were also measured in blood.</p>	<p>Adjustment factors: age, alcohol, season of blood sampling, body mass index, education, PCB 153, pp'-DDE, smoking, waist-to-hip ratio and/or blood total lipids Statistical power: β and 95% CI provided</p>	<p>No association between serum chlordecone and blood levels of steroid hormones</p>
---	--	---	---	--

RISK OF BIAS ASSESSMENT

Risk of bias response options for individual items:

Bias Domain	Criterion	Response	
Selection	Was administered dose or exposure level adequately randomized?	NA	
	Was allocation to study groups adequately concealed?	NA	

	Were the comparison groups appropriate?	NA	
Confounding	Does the study design or analysis account for important confounding and modifying variables?	++	Yes, age, alcohol, season of blood sampling, body mass index, education, smoking, waist-to-hip ratio and/or blood total lipids are adjustment factors
	Did researchers adjust or control for other exposures that are anticipated to bias results?	+	Yes, PCB 153 and pp'-DDE
Performance	Were experimental conditions identical across study groups?	NA	
	Did deviations from the study protocol have an impact on the results?	+	No deviations reported
	Were the research personnel and human subjects blinded to the study group during the study?	NA	
Attrition	Were outcome data incomplete because of attrition or exclusion from analysis?	++	Only 23 persons male were excluded of the initial sample size (300) because they did not fulfill the inclusion criteria or had provided too little blood
Detection	Were the outcome assessors blinded to study group or exposure level?	NA	
	Were confounding variables assessed consistently across groups using valid and reliable measures?	-	No information is available about how the authors are obtained the adjustment factors
	Can we be confident in the exposure characterization?	++	The LOD is low to analyze CLD
	Can we be confident in the outcome assessment?	++	Yes, endocrine response was estimated by determining blood levels of steroid hormones but may not be entirely representative of what occurs in target tissues
Selective reporting	Were all measured outcomes reported?	++	Yes
Statistical issues	Were there any other potential threats to internal validity (e.g., inappropriate statistical methods)?	++	Not identified
Other		--	The population studied is only issued of guadeloupean male with both parents born on Caribbean island aged between 45-69 years old
Conclusions	Is there a dose-response relationship? If yes, can we be confident?		No dose response relation ship was observed

	Should we retain this study for the expertise?		yes
--	--	--	-----

Template Option 1: Human Study				
Description of the Study : Exposure to Chlordecone and Development of 18-month-old Infants				
Reference, Study Design, & Population	Health Outcome	Exposure	Statistical Analysis	Results
<p>Authors and Date : Boucher <i>et al.</i> 2013</p> <p>Study design: prospective Mother-child cohort (Timoun)</p> <p>Number: 141 children</p> <p>Location: Guadeloupe</p> <p>Sex (% male): 45% male</p> <p>Sampling time frame: December 2004 to December 2007.</p> <p>Age: mean 18.4 months (range: 17 to 19 months)</p> <p>Exclusions: Maternal disease: Diabetes, Gestational diabetes, hypertension, HIV, epilepsy. Infant conditions excluded: multiple gestation, preterm birth (<37 weeks), low birth weight (<2500 g), IUGR (<10%), severe respiratory distress, severe icterus, severe hypoglycemia.</p>	<p>Outcome 1:</p> <p>Infant neurodevelopment: personal-social, communication, problem-solving, fine motor, and gross motor using the Ages and Stages Questionnaire</p>	<p>Exposure assessment:</p> <p><u>Prenatal exposure:</u></p> <p>Cord plasma samples.</p> <p>Limit of detection (LOD): 0.06 µg/L</p> <p><u>Postnatal exposure:</u></p> <p>Breast milk samples (3 months after delivery)</p> <p>LOD: 0.17 µg/L;</p> <p>Exposure levels:</p> <p>- The limit of detection (LOD) was 0.06 mg/L for chlordecone</p> <p>>LOD: 56%</p> <p>Median concentration in quantified samples: 0.24 mg/L</p> <p>Exposure categories:</p> <p><LOD: <0.06</p> <p>>LD- ≤median: 0.06-0.24</p>	<p>Outcome 1:</p> <p>Simple and multiple linear regression models</p> <p>Potential Adjustment factors:</p> <p><u>Child characteristics:</u> age, gender, and breastfeeding duration;</p> <p><u>Maternal and family characteristics:</u> maternal age at delivery, maternal parity before child's birth, marital status (single vs married/living with partner), maternal occupation (yes/no), maternal education, family income, and Home Observation for Measurement of the Environment (HOME; Bradley and Caldwell, 1979); and (3) other prenatal exposures: cord concentrations of PCB-153, p,p0 -DDE, Pb, Hg, and DHA</p> <p>Final Models:</p> <p>Child gender and maternal education are covariables included a priori in models and the following additional variables were included in specific ASQ scores:</p> <p>- personal- social: HOME, breastfeeding duration;</p>	<p>Outcome 1 :</p> <p>Prenatal exposure was associated with poorer fine motor scores:</p> <p><LOD [n=62]: REF</p> <p>>LOD-median [n=39]: 0.05 (p 0.563)</p> <p>>median [n=40]: -0.18 (p 0.050)</p> <p>The association remain statistically significant only in boys.</p> <p>BOYS:</p> <p><LOD [n=24]: REF</p> <p>>LOD-median [n=18]: 0.02 (p 0.894)</p> <p>>median [n=22]: -0.32 (p 0.028)</p> <p>GIRLS:</p> <p><LOD [n=38]: REF</p> <p>>LOD-median [n=21]: 0.07 (p 0.565)</p> <p>>median [n=18]: -0.03 (p 0.806)</p>

<p>Funding source: INSERM; Agence Nationale de la Recherche; Agence Française de Sécurité Sanitaire de l'Environnement et du Travail; Programme National de Recherche sur les Perturbateurs Endocriniens; Direction Générale de la Santé; and Institut de Veille Sanitaire.</p> <p>Author conflict of interest: None declared</p>		<p>>median: >0.24</p> <p><i>NB: PCB153, p,p'-DDE, lipids were also measured in cord whole blood</i></p>	<p>- communication: HOME, family income, maternal occupation, marital status, breastfeeding duration;</p> <p>- problem solving: parity, maternal age, breastfeeding duration;</p> <p>- fine motor: child age;</p> <p>- gross motor: marital status, breastfeeding duration</p>	<p>Exposure to chlordecone was unrelated to all other measurements of infant neurodevelopment.</p>
RISK OF BIAS ASSESSMENT				
Risk of bias response options for individual items:				
Bias Domain	Criterion	Response		
Selection	Was administered dose or exposure level adequately randomized?	NA	Prospective birth cohort. No randomization. Exposure groups were not assigned.	
	Was allocation to study groups adequately concealed?	NA		
	Were the comparison groups appropriate?	++	Yes	
Confounding	Does the study design or analysis account for important confounding and modifying variables?	++	Yes	
	Did researchers adjust or control for other exposures that are anticipated to bias results?	++	Yes	
Performance	Were experimental conditions identical across study groups?	++	Yes. Appropriate for an epidemiologic study	
	Did deviations from the study protocol have an impact on the results?	+	No protocol but carefully conducted observational study.	
	Were the research personnel and human subjects blinded to the study group during the study?	++	Study nurse would have no knowledge of exposure levels of participants she interviewed.	

Attrition	Were outcome data incomplete because of attrition or exclusion from analysis?	+	Some missing exposure measurements from the to total birth cohort (141/204)
Detection	Were the outcome assessors blinded to study group or exposure level?	NA	
	Were confounding variables assessed consistently across groups using valid and reliable measures?	++	Yes
	Can we be confident in the exposure characterization?	++	Yes, appropriate quantification of exposure
	Can we be confident in the outcome assessment?	++	Yes. Collected by study nurse by in home visits. Using Ages and Stages Questionnaire.
Selective reporting	Were all measured outcomes reported?	++	It appears so.
Statistical issues	Were there any other potential threats to internal validity (e.g., inappropriate statistical methods)?	++	No
Other		+	Small sample but well conducted study
Conclusions	Is there a dose-response relationship? If yes, can we be confident?		Did not estimate p-values for trend across exposure groups but results show higher concentrations associated with poorer fine motor skills in boy infants at levels above: cord blood chlordecone concentrations above 0.24 mg/L
	Should we retain this study for the expertise?		Yes, although this is a study with relatively low power (64 boys compared to 77 girls), the study reports an association consistent with prior studies of reduced fine motor skills in boys at age 18 months comparing high exposure group with <LOD.

Template Option 1: Human Study				
Description of the Study : Hypertensive disorders of pregnancy and gestational diabetes mellitus among French Caribbean women chronically exposed to chlordecone				
Reference, Study Design, & Population	Health Outcome	Exposure	Statistical Analysis	Results
Authors and Date : Saunders <i>et al.</i> 2014	Outcome 1 :	Exposure assessment: chlordecone concentration in maternal blood samples	Outcome 1, 2, 3: multiple logistic regression	AdjOR Outcome 1 : GH

<p>Study design: prospective Mother-child cohort (Timoun)</p> <p>Number: 779 pregnant women</p> <p>Location: Guadeloupe</p> <p>Sex (% female): 100 % female</p> <p>Sampling time frame: December 2004 to December 2007</p> <p>Age: mean 31 years (range 12.4 to 49.6)</p> <p>Exclusions: Women who had been living in Guadeloupe for less than 3 years, women whose pregnancy ended in medical termination, fetal death or stillbirth, women whose babies had major congenital malformations according to the EUROCAT definitions (EUROCAT, 2005), women with missing data on pregnancy complications or on chlordecone exposure measurements</p> <p>Funding source: INSERM; Agence Nationale de la Recherche; Agence Française de Sécurité Sanitaire de l'Environnement et du Travail; Programme National de Recherche sur les Perturbateurs Endocriniens; Direction Générale</p>	<p>gestational hypertension (GH) - systolic blood pressure \geq 140 mm Hg and/or diastolic blood pressure \geq 90 mm Hg after 20 weeks of gestation without proteinuria and being previously normotensive</p> <p>Outcome 2: preeclampsia (PE) - defined as GH associated with proteinuria \geq 0.3 g/L in a 24-hour urine sample</p> <p>Outcome 3: gestational diabetes mellitus (GDM) - having two or more abnormal glucose tolerance test results between 24 and 28 weeks of gestation and being previously normoglycemic</p> <p><i>NB: If hypertension was reported before pregnancy and/or it was detected before 20 weeks of gestation, the women were considered to have chronic hypertension and were included in the control group. If diabetes was reported before pregnancy or an abnormal glucose test result was observed at the first prenatal visit (usually between 5 and 10 weeks of gestation), the women were considered to have a preexisting diabetes mellitus (this group included those with pre-gestational diabetes mellitus) and were included in the control group.</i></p>	<p>collected into EDTA tubes during labor.</p> <p>Limit of detection (LOD): 0.06 μg/L.</p> <p>Exposure levels: chlordecone as a categorical variable (in quartiles, in μg/L) and as a log₁₀-transformed continuous variable.</p> <p>>LOD: 87.6%; Median: 0.4 μg/L Interquartile range: 0.2–0.8</p> <p>Exposure categories: Q1: <0.17 Q2: 0.17-0.38 Q3: 0.39-0.80 Q4 : >0.80</p>	<p><i>NB: Polytomous logistic regression was used to estimate simultaneously the risks of non-ordered hypertensive disorders of pregnancy (GH, PE) versus a common control group (without GH and without PE).</i></p> <p>Adjustment factors: the following potential confounders chosen a priori: maternal place of birth (Guadeloupe/Martinique, other Caribbean islands, Europe), place of enrolment (University hospital, local hospital, and local antenatal care unit), maternal age (\leq25, 26–31, 32–37, and \geq38 years), prepregnancy body mass index (BMI; in kg/m² ; underweight or normal: \leq25, overweight: 25 \leq30, obese: \geq30) and average weekly weight gain during pregnancy categorized according to the median (in g/week) (\leq340, \geq340), e total lipid concentration in maternal plasma (in g/L).</p> <p>Statistical power: The small numbers in some of the groups may have limited the authors' capacity to uncover associations between chlordecone and the outcomes of interest, PE in particular.</p>	<p>Q1 [n=28] : 1.0 Q2 [n=19] : 0.5 (0.3-1.1) Q3 [n=7] : 0.2 (0.1-0.5) Q3 [n=11] : 0.3 (0.1-0.6) Log₁₀ [65] : 0.4 (0.2-0.6)</p> <p>Outcome 2 : PE Q1 [n=7] : 1.0 Q2 [n=8] : 1.1 (0.3-2.8) Q3 [n=9] : 1.2 (0.4-3.4) Q3 [n=7] : 1.0 (0.3-3.1) Log₁₀ [31] : 0.9 (0.4-1.7)</p> <p>Outcome 3 : GDM Q1 [n=20] : 1.0 Q2 [n=25] : 1.1 (0.6-2.2) Q3 [n=10] : 0.5 (0.2-1.1) Q3 [n=16] : 0.7 (0.3-1.5) Log₁₀ [71] : 0.7 (0.5-1.1)</p>
--	--	--	--	--

de la Santé; and Institut de Veille Sanitaire.				
Author conflict of interest: None declared.				
RISK OF BIAS ASSESSMENT				
Risk of bias response options for individual items:				
Bias Domain	Criterion	Response		
Selection	Was administered dose or exposure level adequately randomized?	NA		
	Was allocation to study groups adequately concealed?	NA		
	Were the comparison groups appropriate?	++	Yes, based on quartiles of exposure	
Confounding	Does the study design or analysis account for important confounding and modifying variables?	+	Yes but no adjustment for dietary habits (e.g., vegetarian diet)	
	Did researchers adjust or control for other exposures that are anticipated to bias results?	+	No, but in a subgroup of 358 women for whom DDE and PCB153 concentrations were assayed, Spearman's rank correlation coefficients were 0.02 (P = 0.75) between chlordecone and DDE, and -0.02 (P = 0.76) between chlordecone and PCB 153. There is thus no evidence suggesting that DDE and PCB153 are confounders in these associations. Nevertheless exposure to other substances is possible.	
Performance	Were experimental conditions identical across study groups?	NA		
	Did deviations from the study protocol have an impact on the results?	+	No deviations reported	
	Were the research personnel and human subjects blinded to the study group during the study?	NA		
Attrition	Were outcome data incomplete because of attrition or exclusion from analysis?	-	289 (27%) of the 1068 women eligible for inclusion in the cohort were excluded, in most cases because of missing chlordecone exposure data (N = 213). Excluded women were more likely than	

			included women to have been born in the French West Indies or other Caribbean islands, to have a lower educational level and to have been enrolled at a local hospital. This could have introduced a selection bias based on socio-economic status.
Detection	Were the outcome assessors blinded to study group or exposure level?	++	Yes, chlordecone levels not known at time of outcome assessment
	Were confounding variables assessed consistently across groups using valid and reliable measures?	++	Yes, data for known risk factors for GH, PE or GDM and other variables were collected from obstetricians participating in the cohort study, which enhances their reliability.
	Can we be confident in the exposure characterization?	++	Chlordecone exposure was determined with maternal plasma samples. Chlordecone half-life in blood is around 6 months so a single measure at the end of pregnancy can be considered to be reasonably representative of exposure throughout the pregnancy.
	Can we be confident in the outcome assessment?	++	Yes, data for pregnancy complications (GH, PE or GDM) were collected from obstetricians participating in the cohort study, which enhances their reliability.
Selective reporting	Were all measured outcomes reported?	++	Yes all results are presented
Statistical issues	Were there any other potential threats to internal validity (e.g., inappropriate statistical methods)?	++	None identified
Other			
Conclusions	Is there a dose-response relationship? If yes, can we be confident?		Yes
	Should we retain this study for the expertise?		Yes

Template Option 1: Human Study				
Description of the Study : Chlordecone Exposure, Length of Gestation, and Risk of Preterm Birth				
Reference, Study Design, & Population	Health Outcome	Exposure	Statistical Analysis	Results
Authors and Date : Kadhel <i>et al.</i> 2014.	Outcome 1:	Exposure assessment:	Exposure concentrations were examined continuously and by	Outcome 1: GA

<p>Study design: prospective Mother-child cohort (Timoun) Number: 818 pregnant women Location: Guadeloupe Sex (% female): 100% female Sampling time frame: December 2004 to December 2007. Age: Mean age not provided but range from <20 to >35 years Exclusions: multiple births, terminations of pregnancy for fetal abnormality and stillbirths Funding source: INSERM; Agence Nationale de la Recherche; Agence Française de Sécurité Sanitaire de l'Environnement et du Travail; Programme National de Recherche sur les Perturbateurs Endocriniens of the French Ministry of Environment; Direction Générale de la Santé; and Institut de Veille Sanitaire. Author conflict of interest: None declared</p>	<p>Gestational age in weeks (GA - estimated by the obstetricians in charge of follow-up based on the first day of the last menstrual period and confirmed or corrected by ultrasound); <i>NB: Data were available for 97% of the pregnancies.</i> Outcome 2: Preterm birth (PB - defined as a birth before 37 completed weeks of gestation)</p>	<p>chlordecone concentration in maternal blood samples collected into EDTA tubes during labor. Limit of detection (LOD): 0.06 µg/L. Values below the LOD were multiply imputed using 5 datasets. Exposure levels: >LOD 88.4% Geometric mean: 0.35 µg/L Median: 0.39 µg/L Interquartile range: 0.18 - 0.83 µg/L Exposure categories: Q1: <0.14 Q2: 0.14-0.28 Q3: 0.29-0.51 Q4 : 0.52-0.97 Q5: >0.98</p>	<p>quintiles. Also used splines of dose-response assessment. Outcome 1: Linear regression models <i>NB: The regression coefficient (β) represented the difference in the length of gestation per chlordecone exposure category or per decimal log unit of the transformed plasma chlordecone concentration.</i> Outcome 2: Cox models Adjustment Factors: maternal enrollment site, place of birth, marital status, educational level, age, body mass index before pregnancy, and high blood pressure during pregnancy</p>	<p>Statistically significant shorter length of gestation in the 2 highest quintiles of exposure. Q1 [n=163] : REF Q2 [n=165] : -0.26 (-0.66- 0.13) Q3 [n=162] : -0.23 (-0.62- 0.16) Q4 [n=165] : -0.60 (-0.99- 0.20) Q5 [n=163] : -0.48 (-0.88- -0.07) Log unit increase in chlordecone, decreased GA by 0.27 weeks (-0.50, -0.03) Outcome 2: PB Hazard ratio statistically significantly increased for the fourth and fifth quintiles. Q1 [n=163] : REF Q2 [n=165] : 1.5 (0.7-3.1) Q3 [n=162] : 1.6 (0.8-3.1) Q4 [n=165] : 3.1 (1.6-6.0) Q5 [n=163] : 2.2 (1.1-2.3) Log unit increase in chlordecone, risk of preterm birth: 1.6 (95% CI: 1.1, 2.3); spontaneous preterm birth: 1.8 (95% CI: 1.0, 3.3)</p>
RISK OF BIAS ASSESSMENT				
Risk of bias response options for individual items:				
Bias Domain	Criterion	Response		

Selection	Was administered dose or exposure level adequately randomized?	NA	Prospective birth cohort. No randomization. Exposure groups were not assigned.
	Was allocation to study groups adequately concealed?	NA	
	Were the comparison groups appropriate?	++	Yes
Confounding	Does the study design or analysis account for important confounding and modifying variables?	++	Yes
	Did researchers adjust or control for other exposures that are anticipated to bias results?	++	Yes
Performance	Were experimental conditions identical across study groups?	++	Yes. Appropriate for an epidemiologic study
	Did deviations from the study protocol have an impact on the results?	NA	no protocol but carefully conducted observational study.
	Were the research personnel and human subjects blinded to the study group during the study?	++	Study nurse would have no knowledge of exposure levels of participants she interviewed.
Attrition	Were outcome data incomplete because of attrition or exclusion from analysis?	++	No.
Detection	Were the outcome assessors blinded to study group or exposure level?	++	Study nurse would have no knowledge of exposure levels of participants she interviewed
	Were confounding variables assessed consistently across groups using valid and reliable measures?	++	Yes
	Can we be confident in the exposure characterization?	++	Yes, appropriate quantification of exposure
	Can we be confident in the outcome assessment?	++	Yes. Delivery records data. Sound outcome assessment methods.
Selective reporting	Were all measured outcomes reported?	++	It appears so
Statistical issues	Were there any other potential threats to internal validity (e.g., inappropriate statistical methods)?	++	No
Other			
Conclusions	Is there a dose-response relationship? If yes, can we be confident?		Yes, linear relationship with gestational age. Dose-response relationship with preterm birth.

	Should we retain this study for the expertise?	Yes. This study shows evidence of a positive association between environmentally relevant concentrations of chlordecone and decreases in gestational age. Among 40% of women with concentrations above 0.52 mg/L, gestational age was shortened by approximately 3 days.
--	--	--

Template Option 1: Human Study				
Description of the Study: Perinatal Exposure to Chlordecone, Thyroid Hormone Status and Neurodevelopment in Infants				
Reference, Study Design, & Population	Health Outcome	Exposure	Statistical Analysis	Results
<p>Authors and Date: Cordier <i>et al.</i> 2015</p> <p>Study design: prospective Mother-child cohort (Timoun) Number: 148 mother-child pairs Location: Guadeloupe Sex (% male): 52% male Sampling time frame: December 2004 to December 2007 Age: mean 13.5 weeks Exclusions:</p> <p>Mothers: history of diabetes, gestational diabetes mellitus, hypertension, epilepsy, human immunodeficiency virus infection, and long-term corti- cotherapy</p> <p>Children: not singleton, preterm, small for gestational age, APGAR o 7 at 5 min, severe respiratory distress, severe icterus, severe hypoglycemia and materno-fetal infection Funding source: INSERM; Agence Nationale de la Recherche; Agence Française</p>	<p>Outcome 1: Blood levels of Thyroid stimulating hormone (TSH), free tri-iodothyronine (FT3), free thyroxine (FT4) of children at 3 months (n=111)</p> <p>Outcome 2: Infant neuro-development assessed by an adapted version of the Ages and Stages Questionnaire (ASQ - a screening test aimed at identifying children at risk for developmental delay)</p>	<p>Exposure assessment: <u>Prenatal exposure:</u> Cord plasma samples. Limit of detection (LOD): 0.06 µg/L</p> <p><u>Postnatal exposure:</u> Breast milk samples (3 months after delivery) LOD: 0.34 µg/L;</p> <p>Exposure levels: <u>Cord plasma</u> >LOD 59% median: 0.14 µg/L</p> <p><u>Breast milk</u> >LOD 71% 4 categories combining duration of breast feeding and tertiles of chlordecone concentration in breast milk:</p>	<p>Outcome 1: linear regression models</p> <p><i>NB: TSH, FT3 and FT4, and concentrations of chlordecone, in cord blood were log-transformed</i></p> <p>Outcome 2: linear regression models</p> <p>Adjustment factors: Outcome 1 Hemolysis, storage duration, sex, maternal age, fish consumption during pregnancy, PCB-153, p,p'-DDE</p> <p>Outcome 2 same as outcome 1 plus mother educational level, body mass index, child's birth weight z- score</p> <p>Statistical power:</p>	<p>Results are provided in % change of hormone level due to the log transformation or with linear regression coefficients</p> <p>Results are difficult to report because there are 4 outcomes and 2 exposure (before and after delivery)</p> <p>Moreover, there are no global tests but one test for each exposure level (which is incorrect).</p> <p>Few tests are significant, which raises questions because of the number of tests done</p> <p>Results summary provided by the authors (mainly supported by supplementary material): Perinatal exposure to chlordecone may affect TSH and thyroid hormone levels at 3 months, differently according</p>

<p>de Sécurité Sanitaire de l'Environnement et du Travail; Programme National de Recherche sur les Perturbateurs Endocriniens; Direction Générale de la Santé; and Institut de Veille Sanitaire. Author conflict of interest: not reported</p>		<p>1. breast feeding at 3 months and chlordecone concentration < 0.50 mg/L; 2. breast feeding at 3 months and chlordecone concentration 0.50 - 0.90 mg/L 3. breast feeding at 3 months and chlordecone concentration ≥ 0.90 mg/L.</p> <p>A value equal to the median concentration of chlordecone quantified in the subsample was imputed to the remaining breastfed infant (n=7) for which chlordecone concentrations in breastmilk were missing.</p> <p><i>NB: PCB153, p,p'-DDE, lipids, total mercury (Hg), lead (Pb), selenium (Se) and docosahexaenoic acid (DHA) were also measured in cord whole blood</i></p>	<p>Not discussed, but not really relevant since results are statistically significant</p>	<p>to the sex of the infant. This disruption however did not appear to intervene in the pathway between prenatal chlordecone exposure and fine motor child development.</p>
--	--	--	---	---

RISK OF BIAS ASSESSMENT

Risk of bias response options for individual items:

Bias Domain	Criterion	Response	
Selection	Was administered dose or exposure level adequately randomized?	n/a	Not applicable
	Was allocation to study groups adequately concealed?	n/a	Not applicable
	Were the comparison groups appropriate?	n/a	Not applicable
Confounding	Does the study design or analysis account for important confounding and modifying variables?	+	Yes, few but main confounders were addressed

	Did researchers adjust or control for other exposures that are anticipated to bias results?	+	Yes, PCB-153 and p,p'-DDE
Performance	Were experimental conditions identical across study groups?	n/a	Not applicable
	Did deviations from the study protocol have an impact on the results?	n/a	Not applicable
	Were the research personnel and human subjects blinded to the study group during the study?	n/a	Not applicable
Attrition	Were outcome data incomplete because of attrition or exclusion from analysis?	-	High proportion of children (75%) not included Flow chart not provided. Sizes of the samples analyzed very difficult to understand
Detection	Were the outcome assessors blinded to study group or exposure level?	+	no mention of blinded assessment, but it is unlikely that persons who assess outcomes were aware of the exposure level
	Were confounding variables assessed consistently across groups using valid and reliable measures?	++	confounders were measured in the same way for all the subjects
	Can we be confident in the exposure characterization?	++	yes, blood assay
	Can we be confident in the outcome assessment?	+	yes for thyroid hormone status (blood assay) less clear for infant neuro-development since ASQ is not validated for that use
Selective reporting	Were all measured outcomes reported?	++	yes
Statistical issues	Were there any other potential threats to internal validity (e.g., inappropriate statistical methods)?	+	some concern about the absence of global test of association when exposure is transformed in a categorical variable
Other			
Conclusions	Is there a dose-response relationship? If yes, can we be confident?		yes, curves provided in the supplementary material may be useful for a dose-response relationship
	Should we retain this study for the expertise?		yes

Template Option 1: Human Study

Description of the Study : Perinatal exposure to chlordecone and infant growth				
Reference, Study Design, & Population	Health Outcome	Exposure	Statistical Analysis	Results
<p>Authors and Date : Costet <i>et al.</i> 2015 Study design: prospective Mother-child cohort (Timoun) Number: 222 children Location: Guadeloupe Sex (% male): 48 % male Sampling time frame: December 2004 to December 2007 Age: 0-18 months</p> <p>Exclusions: cases of multiple birth, preterm birth, intra-uterine growth restriction, neonatal disease or malformation, and serious maternal illness before or during pregnancy, mothers who could not be contacted or refused to participate, children without a known birth height and birth weight and less than one weight and height measurement at the 3-7- or 18-month visit, and children who have been hospitalized for severe disease during follow-up Funding source: INSERM; Agence Nationale de la Recherche; Agence Française de Sécurité Sanitaire de l'Environnement et du Travail; Programme National de Recherche sur les Perturbateurs Endocriniens; Direction Générale de la Santé; and Institut de Veille Sanitaire. Author conflict of interest:</p>	<p>Outcome 1: Height growth curve</p> <p>Outcome 2: Weight growth curve</p> <p>Outcome 3: Height</p> <p>Outcome 4: Weight</p> <p>Outcome 5: BMI</p> <p>Outcome 6: Height growth velocity</p> <p>Outcome 7: Weight growth velocity</p>	<p>Exposure assessment: <u>Prenatal exposure</u>: Cord plasma samples. Limit of detection (LOD): 0.06 µg/L</p> <p><u>Postnatal exposure</u>: Breast milk samples (3 months after delivery; n=111) LOD: 0.34 µg/L; Estimated dietary exposure using semi quantitative food frequency (at 7 and 18 months).</p> <p>Exposure levels: <u>Cord plasma</u> >LOD 59%, geometric mean 0.10 µg/L, median 0.11 µg/L, IQR <LOD-0.33 µg/L;</p> <p>Exposure categories: <LOD (<0.06 µg/L) >LOD-median: 0.06-0.31µg/L; >median: >0.31 µg/L</p> <p><u>Breast milk</u> >LOD 79%, geometric mean 0.76 µg/L, median 0.76 µg/L,</p>	<p><i>NB cord plasma chlordecone concentrations were subjected to log10 transformation.</i></p> <p>Outcome 1, 2: Jemms-Bayley non-linear mixed effects model (JB growth model), which describes the growth of children from birth to 8 years of age on the basis of four parameters, was fitted to individual weight and height curves. The impact of prenatal and postnatal chlordecone exposure on height and weight trajectories was assessed directly, by introducing exposure as a covariate, together with confounders of the parameters of the JB growth model</p> <p>Outcome 3-7 : Adjusted generalized linear models (GLMs) were used to assess the association between exposure to chlordecone and growth indicators (height, weight, BMI, weight and height growth velocities)</p> <p>Adjustment factors: duration of gestation in weeks, maternal place of birth, maternal age, maternal pre-pregnancy height and weight, maternal weight gain during pregnancy, parity, years of education, marital status, smoking and alcohol consumption during</p>	<p>AdjOR</p> <p>Outcome 1, 2 : (tab4) High levels of dietary exposure at 8 months were associated with lower linear weight growth. Postnatal intake at 8 months: <Median: Ref >Median: 0.93 (0.89; 0.97)</p> <p>Outcome 3, 4, 5 : (tab 5) Boys with a high level of prenatal exposure had a higher BMI at 3 months: <LOD: Ref 0.06-0.306: -0.2 (-1.1;0.7) >0.306: 0.9 (0.0; 1.8)</p> <p>Girls with a high level of prenatal exposure had a higher BMI at 8 months: <LOD: Ref 0.06-0.306: 0.1 (-0.6;0.8) >0.306: 0.7 (0.0; 1.5)</p> <p>Outcome 6, 7: (tab6) Girls with a high level of dietary exposure had a lower instantaneous weight growth velocity at 18 months:</p>

None declared.		IQR 0.40–1.70 µg/L; <u>Dietary exposure</u> median at 7 months 0.03 mg/kg bw/day; median at 18 months 0.02 mg/kg bw/day. <i>NB: PCB153, p,p'-DDE, and lipids were also measured in cord whole blood.</i>	pregnancy, duration of breastfeeding, DDE and PCB153 concentrations in cord plasma Statistical power: the limited sample size precluded stratification	Q1: Ref Q2: -7.9 (-15.2;-0.7) Q3: -7.2 (-14.4; 0.0) Q4: -16.2 (-24.9; -7.4)
RISK OF BIAS ASSESSMENT				
Risk of bias response options for individual items:				
Bias Domain	Criterion	Response		
Selection	Was administered dose or exposure level adequately randomized?	NA		
	Was allocation to study groups adequately concealed?	NA		
	Were the comparison groups appropriate?	++	Yes, based on quartiles of exposure	
Confounding	Does the study design or analysis account for important confounding and modifying variables?	+	Yes but no adjustment for total energy intake	
	Did researchers adjust or control for other exposures that are anticipated to bias results?	+	Yes, Additional adjustment for DDE and PCB153 concentrations in cord plasma did not modify these associations. Nevertheless exposure to other substances is possible.	
Performance	Were experimental conditions identical across study groups?	NA		
	Did deviations from the study protocol have an impact on the results?		No deviation reported	
	Were the research personnel and human subjects blinded to the study group during the study?	NA		

Attrition	Were outcome data incomplete because of attrition or exclusion from analysis?	-	Not all outcome data were available for all the study population. The total number of measurements recorded per infant varied from 2 to 11 (median=7, Q1=4, Q3=9). Growth curves were fitted only for babies with at least 3 available measurements (N=197)
Detection	Were the outcome assessors blinded to study group or exposure level?	++	Yes, chlordecone levels not known at time of outcome assessment
	Were confounding variables assessed consistently across groups using valid and reliable measures?	++	Yes variables were collected during medical visits
	Can we be confident in the exposure characterization?	+	Several exposures were measured, reflecting pre and post natal exposure, combining direct and indirect exposure estimates. Nevertheless, missing values were imputed. However restriction of the analyses to infants with complete exposure data led to similar results to those obtained by the main analyses.
	Can we be confident in the outcome assessment?	++	Yes outcome variables were measured and reported by hospital staff.
Selective reporting	Were all measured outcomes reported?	-	Results reported in the main text seem not totally reflecting results reported in the tables.
Statistical issues	Were there any other potential threats to internal validity (e.g., inappropriate statistical methods)?	++	None identified
Other			
Conclusions	Is there a dose-response relationship? If yes, can we be confident?		Yes, but has to be interpreted carefully
	Should we retain this study for the expertise?		Yes

Template Option 1: Human Study**Description of the Study** Prenatal exposure to chlordecone, gestational weight gain, and birth weight

Reference, Study Design, & Population	Health Outcome	Exposure	Statistical Analysis	Results
---------------------------------------	----------------	----------	----------------------	---------

<p>Authors and Date: Hervé <i>et al.</i> 2016 Study design: prospective Mother-child cohort (Timoun) Number: 153 mother-child pairs Location: Guadeloupe Sex (% male): 49,7% male among children Sampling time frame: December 2004 to December 2007 Age: mean 31 years among mothers Exclusions: Mothers of European origin ; Children: stillbirths, congenital malformation or multiple births Funding source: the French National Health Directorate, French Ministry of Environment, French Agency for Environmental and Occupational Safety, National Agency for Research, French Institute for Public Health Surveillance. RD was supported through a postdoctoral fellowship from Canadian Institutes of Health Research. Author conflict of interest: None declared.</p>	<p>Outcome 1: birth weight as indicator of fetal growth</p>	<p>Exposure assessment: Cord plasma samples. Limit of detection (LOD): 0.02 µg/L</p> <p>Exposure levels: Cord plasma >LOD: 87.2% Chlordecone concentration was log10 transformed and values <LOD were imputed.</p> <p>Exposure categories: Reference Low Medium High <i>[Chlordecone exposure was divided into quartiles but specific ranges are not provided by the authors]</i></p> <p>NB: PCB153 and p,p'-DDE were also measured in cord whole blood.</p>	<p>Outcome 1: linear regression models</p> <p>Adjustment factors: mother's characteristics: age, height, weight, educational level, smoking, alcohol, place of birth, gestational age, gestational hypertension, diabetes, preeclampsia, weight gain.</p> <p>Interaction factors: neonate sex, maternal BMI and weight gain</p> <p>Statistical power: β and 95% CI provided</p> <p><i>NB : Chlordecone concentration was log10 transformed</i></p>	<p>Outcome 1: No global significant association between prenatal exposure to chlordecone and birth weight Ref [n=148]: REF Low [n=149]: -57 (-140 – 26) Medium [n=147]: -71 (-154 – 13) High [n=149]: -11 (-95 – 73) Log10 [n=593]: -13 (-59 – 33)</p> <p>Significant interactions with maternal weight gain and adherence to weight gain recommendation</p> <p>U-shaped association between cord blood chlordecone concentration and birth weight in the upper quartile of maternal weight gain.</p>
<p>RISK OF BIAS ASSESSMENT</p>				
<p>Risk of bias response options for individual items:</p>				
<p>Bias Domain</p>	<p>Criterion</p>	<p>Response</p>		
<p>Selection</p>	<p>Was administered dose or exposure level adequately randomized?</p>	<p>NA</p>		

	Was allocation to study groups adequately concealed?	NA	
	Were the comparison groups appropriate?	NA	
Confounding	Does the study design or analysis account for important confounding and modifying variables?	+	Yes, main confounders were addressed
	Did researchers adjust or control for other exposures that are anticipated to bias results?	+	Yes, PCB-153 and p,p'-DDE
Performance	Were experimental conditions identical across study groups?	NA	
	Did deviations from the study protocol have an impact on the results?	NA	
	Were the research personnel and human subjects blinded to the study group during the study?	NA	
Attrition	Were outcome data incomplete because of attrition or exclusion from analysis?	-	High proportion of children (33%) excluded because no cord blood sample to determine exposure
Detection	Were the outcome assessors blinded to study group or exposure level?	+	no mention of blinded assessment, but outcome is easy to measure and it is unlikely that persons who weight the baby were aware of the exposure level
	Were confounding variables assessed consistently across groups using valid and reliable measures?	++	confounders were measured in the same way for all the subjects
	Can we be confident in the exposure characterization?	++	yes, blood assay
	Can we be confident in the outcome assessment?	++	yes, birth weight is generally well measured in French maternity hospitals
Selective reporting	Were all measured outcomes reported?	++	yes
Statistical issues	Were there any other potential threats to internal validity (e.g., inappropriate statistical methods)?	+	some concern about the absence of global test of association when exposure is transformed in a categorical variable
Other			
Conclusions	Is there a dose-response relationship? If yes, can we be confident?		yes, curves and figures provided in Appendix may be useful for a dose-response relationship

	Should we retain this study for the expertise?		may be, because significant results only occur in over weighted women
--	--	--	---

Template Option 1: Human Study				
Description of the Study Endocrine Disrupting-Chemicals and Biochemical Recurrence of Prostate Cancer after Prostatectomy				
Reference, Study Design, & Population	Health Outcome	Exposure	Statistical Analysis	Results
<p>Authors and Date : Brureau <i>et al.</i> 2020</p> <p>Study design: cohort study</p> <p>NB: cases of a previous case-control study (Multigner <i>et al.</i> 2010 [ref 1]) who subsequently underwent radical prostatectomy were follow-up 10 to 13 years</p> <p>Number: 326</p> <p>Location: Guadeloupe</p> <p>Sex (% male): 100 % male</p> <p>Sampling time frame: 2007-2017</p> <p>Age: mean 64 years</p> <p>Exclusions: patients treated adjuvant hormone or radio therapy</p> <p>Funding source: public (ministry of health)</p> <p>Author conflict of interest: None declared</p>	<p>Outcome 1 : biochemical prostate cancer recurrence defined as two consecutive (usually four weeks apart) PSA measurements above 0.2 ng/ml, with the date of the first increase after nadir as the recurrence date</p>	<p>Exposure assessment: serum concentration of chloredecone measured at inclusion</p> <p>Limit of detection (LOD): 0.06 µg/L</p> <p>Exposure levels:</p> <p>Serum > 80.1%</p> <p>Median 0.38 µg/L</p> <p>Min <LOD</p> <p>Max 19.1 µg/L</p> <p>Exposure categories (quartile groups):</p> <p>Q1: >0.16</p> <p>Q2: 0.16-0.37</p> <p>Q3: 0.38- 0.68</p> <p>Q4: ≥0.69</p>	<p>Outcome 1: Cox regression model</p> <p>Adjustment factors: all the factors associated with recurrence with p<5%: body mass index, family history of prostate cancer, pathological Gleason grade, pathological stage, surgical margins, tumor density</p> <p>exposure to DDE and PCB-153</p> <p>then selection by a backward procedure</p> <p>Statistical power: Hazard ratio and 95% confidence intervals</p> <p>However, not very relevant since main results are significant</p>	<p>AdjHR</p> <p>Outcome 1 :</p> <p>Q1 [n=62]: ref</p> <p>Q2 [n=57]: 1.55 (0.81-2.13)</p> <p>Q3 [n=64]: 0.94 (0.46-1.90)</p> <p>Q4 [n=50]: 2.62 (1.40-4.90)</p> <p>p-trend: 0.002</p> <p><i>NB: the lower value in Q3 is unusual</i></p>
RISK OF BIAS ASSESSMENT				
Risk of bias response options for individual items:				

Bias Domain	Criterion	Response	
Selection	Was administered dose or exposure level adequately randomized?	n/a	
	Was allocation to study groups adequately concealed?	NA	
	Were the comparison groups appropriate?	++	Dose effect relationship with lower quartile as reference
Confounding	Does the study design or analysis account for important confounding and modifying variables?	+	Yes, main confounders were addressed
	Did researchers adjust or control for other exposures that are anticipated to bias results?	+	Yes, PCB-153 and p,p'-DDE
Performance	Were experimental conditions identical across study groups?	NA	
	Did deviations from the study protocol have an impact on the results?	NA	
	Were the research personnel and human subjects blinded to the study group during the study?	NA	
Attrition	Were outcome data incomplete because of attrition or exclusion from analysis?	+	Cox model accounts for lost of follow up median follow-up time is 6.1 years However selection of the subjects must be checked in the original case control study
Detection	Were the outcome assessors blinded to study group or exposure level?	+	unknown, but probably yes because outcome results from an assay done systematically in the medical follow-up of the patients
	Were confounding variables assessed consistently across groups using valid and reliable measures?	++	confounders were measured in the same way for all the subjects
	Can we be confident in the exposure characterization?	++	yes, blood assay
	Can we be confident in the outcome assessment?	++	yes, however it is a proxy of clinical recurrence of prostate cancer
Selective reporting	Were all measured outcomes reported?	++	yes
Statistical issues	Were there any other potential threats to internal validity (e.g., inappropriate statistical methods)?	++	no

Other			
Conclusions	Is there a dose-response relationship? If yes, can we be confident?		yes, however it doesn't seem to be a linear (and or even monotonous) relationship
	Should we retain this study for the expertise?		yes, but the outcome is very specific

6.5 Annexe : Modifications apportées au modèle PBPK de Belfiore *et al.* (2007)

La première modification apportée au modèle est la description du poids corporel de l'animal qui change en fonction de l'âge du rat. Dans l'étude de Belfiore *et al.* (2007), ceci était incorporé à l'aide d'une fonction tableau. Cette partie du code du modèle n'étant pas disponible, une équation a été créée pour décrire l'évolution du poids corporel du rat par une régression non-linéaire sur les données publiées par Sengupta *et al.* (Sengupta 2013)(**Figure 9**).

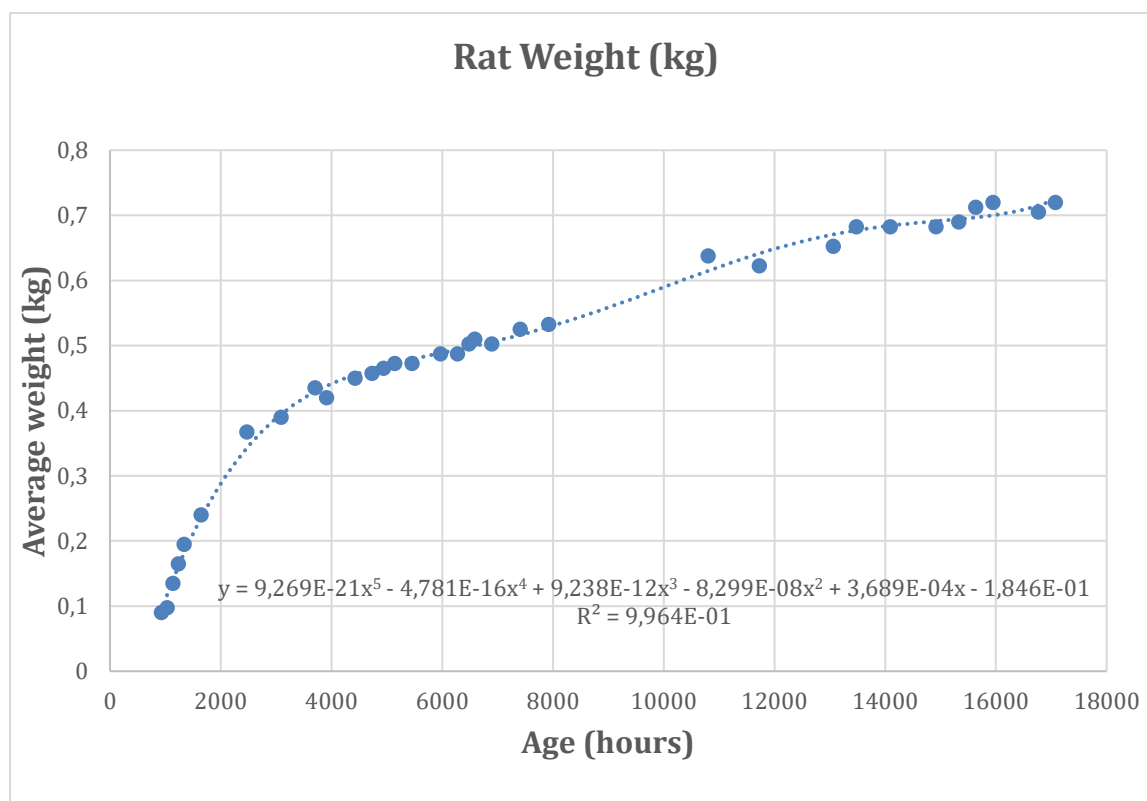


Figure 9 : Régression polynomiale décrivant l'évolution du poids corporel du rat mâle moyen en fonction de l'âge. Données de Sengupta *et al.* (2013)

La seconde modification concerne la description mathématique de la liaison aux protéines hépatiques, qui joue un rôle important dans l'accumulation hépatique. La description originale (Belfiore *et al.*, 2007) comportait une référence circulaire qui était résolue en utilisant une fonction « procédurale » du logiciel de simulation ACSLX, comme suit :

RAL= QAL*(CA-CVL)-RELIM-RMR	Rate of accumulation in liver
AL= INTEG(RAL,0.0)	Nanomoles in liver
CL = AL/VL	Concentration (nM)
CL1 = CL*MW/1,000,000	Concentration (g/ml)
PROCEDURAL	Calculates CVL by approximation
CVL= AL/(VL*PL + BM/(KD +CVLT))	Tissue binding expression
CVLT =CVL	
RELIM = KELIM*CVL	
AELIM = INTEG(RELIM,0.0)	Nanomoles eliminated

END

End of procedural

- Où
- AELIM : quantité de chlordécone éliminé
 - AL : quantité de chlordécone dans le foie (mg)
 - BM : capacité maximale de liaison aux protéines hépatiques (nmol)
 - CA : concentration artérielle de chlordécone (nM)
 - CL : concentration hépatique de chlordécone (nM)
 - CL1: concentration hépatique de chlordécone (µg/ml)
 - CVL et CVLT : concentration veineuse hépatique de chlordécone (nM)
 - KD : constante de dissociation (nM)
 - KELIM : constante d'élimination (L/h)
 - MW : poids moléculaire du chlordécone (ng/nmol)
 - PL : coefficient de partage foie :sang
 - QAL : débit sanguin hépatique (L/h)
 - RAL : taux d'accumulation de chlordécone dans le foie (mg/h)
 - RELIM : taux d'élimination du chlordécone (nmol/h)
 - RMR : taux de chlordécone quittant le tractus intestinal (nmol/h)

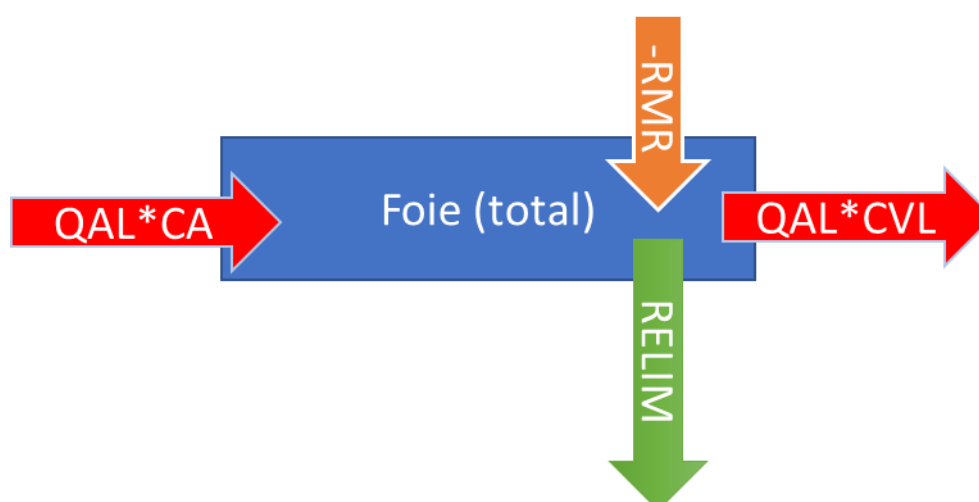


Figure 10 : Représentation conceptuelle de la description de l'accumulation hépatique du chlordécone dans le modèle de Belfiore *et al.* (2007)

Lors de la reproduction du modèle, la fonction « procédurale » ne fonctionnait pas. Afin d'éviter un message d'erreur pour référence circulaire, il a donc fallu trouver une description alternative. Voici celle qui a été proposée et écrite dans le logiciel Simbiology/Matlab :

$$d(ALf)/dt = QAL*(CA-CVL) + ABSR - RELIM - Ron + Roff$$

$$CLf = ALf/VL$$

$$CVLf = CLf/PL$$

$$d(ALbd)/dt = Ron - Roff$$

$$CLbd = ALbd/VL$$

$$Ron = (kon*Cprot_F*CVLf)*VL$$

$$Roff = (koff*CLbd)*VL$$

$$koff = kon*KD$$

$$Cprot_F = BM-CLbd$$

$$CL = (CLf+CLbd)$$

Où les abréviations sont les mêmes que pour la description précédente sauf

ALf : quantité de chlordécone libre dans le foie (nmol)

ALbd : quantité de chlordécone lié dans le foie (nmol)

CLf : concentration de chlordécone libre dans le foie (nM)

CLbd : concentration de chlordécone lié dans le foie (nM)

$d(ALf)/dt$: taux d'accumulation de chlordécone libre dans le foie (nmol/h)

$d(ALbd)/dt$: taux d'accumulation de chlordécone lié dans le foie (nmol/h)

ABSR : taux d'absorption du chlordécone (nmol/h)

Roff : taux d'association avec les protéines sanguines (nmol/h)

Ron : taux de dissociation des complexes chlordécone-protéines (nmol/h)

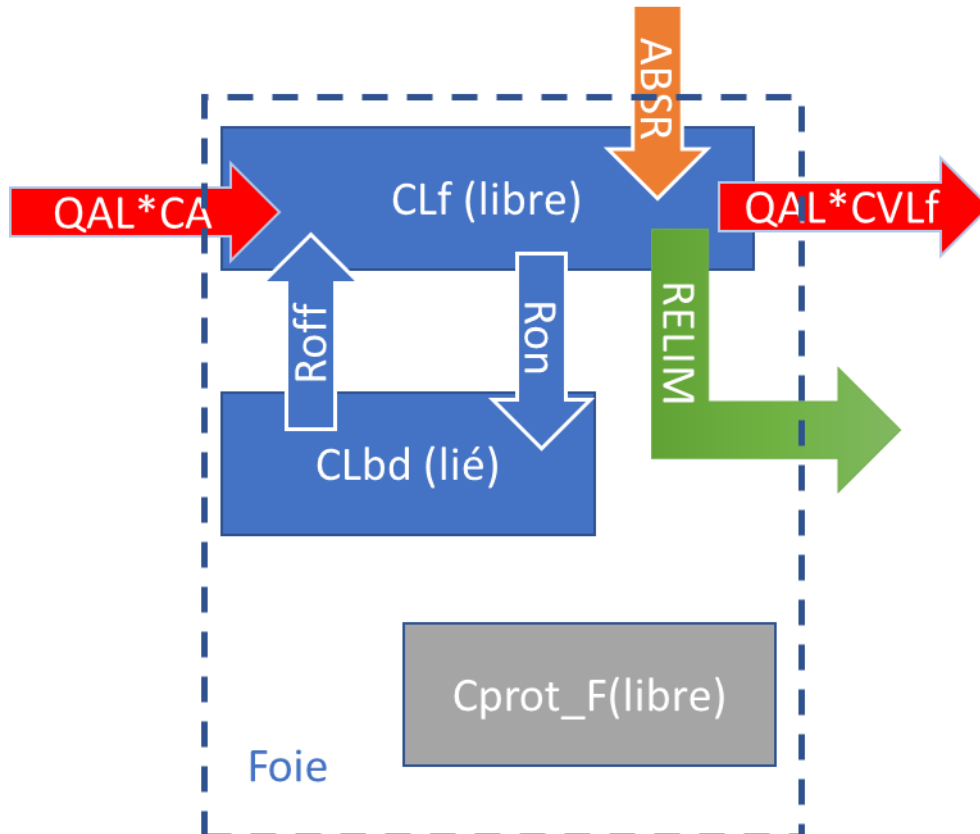


Figure 11 : Représentation conceptuelle de la description de l'accumulation hépatique du chlordécone dans le nouveau modèle.

6.6 Annexe : Ajustement du modèle modifié de Belfiore *et al.* (2007) avec 3 jeux de données expérimentales d'exposition par voie orale de chlordécone à des rats

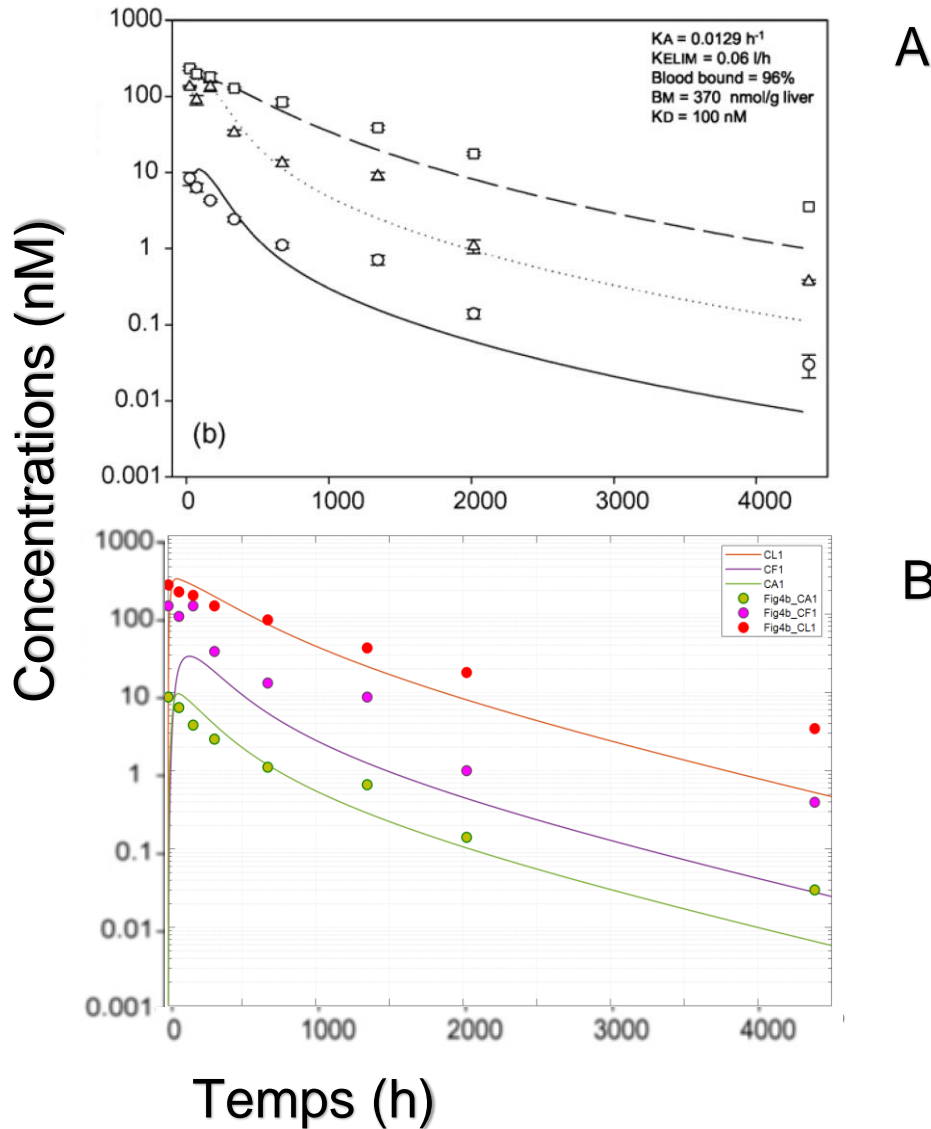


Figure 12 : Cinétique du chlordécone chez le rat male Sprague-Dawley (175-200 g de poids corporel) après une administration orale de 40 mg/kg ^{14}C chlordécone (Egle *et al.*, 1978). Les simulations (courbes) sont comparées aux données expérimentales modifiées (carrés ou rouge= foie, triangles ou violet = gras, et cercle ou vert = sang). La figure A montre les simulations obtenues par Belfiore *et al.* (2007) et la figure B montre les simulations obtenues avec le modèle modifié. Chaque valeur expérimentale représente une moyenne des concentrations sanguines, hépatiques et adipeuses ($n = 2-4$) et les barres d'erreurs sont des écarts types.

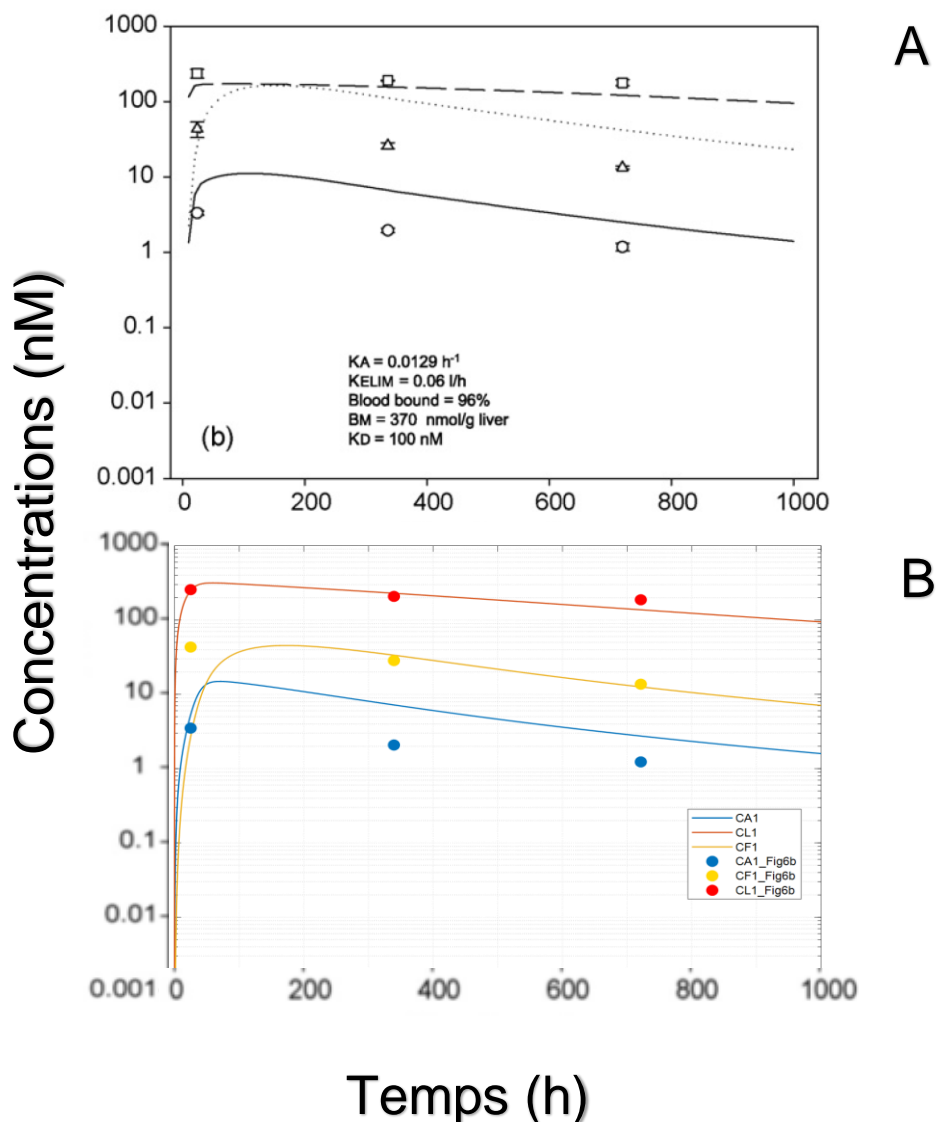


Figure 13 : Cinétique du chlordécone chez le rat male Sprague-Dawley (moyenne de poids corporel de 359 g) après une administration orale de 40 mg/kg chlordécone (Hewitt et al., 1986). Les simulations (courbes) sont comparées aux données expérimentales modifiées (carrés ou rouge= foie, triangles ou violet = gras, et cercle ou vert = sang). La figure A montre les simulations obtenues par Belfiore et al. (2007) et la figure B montre les simulations obtenues avec le modèle modifié. Chaque valeur expérimentale représente une moyenne des concentrations sanguines, hépatiques et adipeuses (n = 2-6) et les barres d'erreurs sont des écarts types.

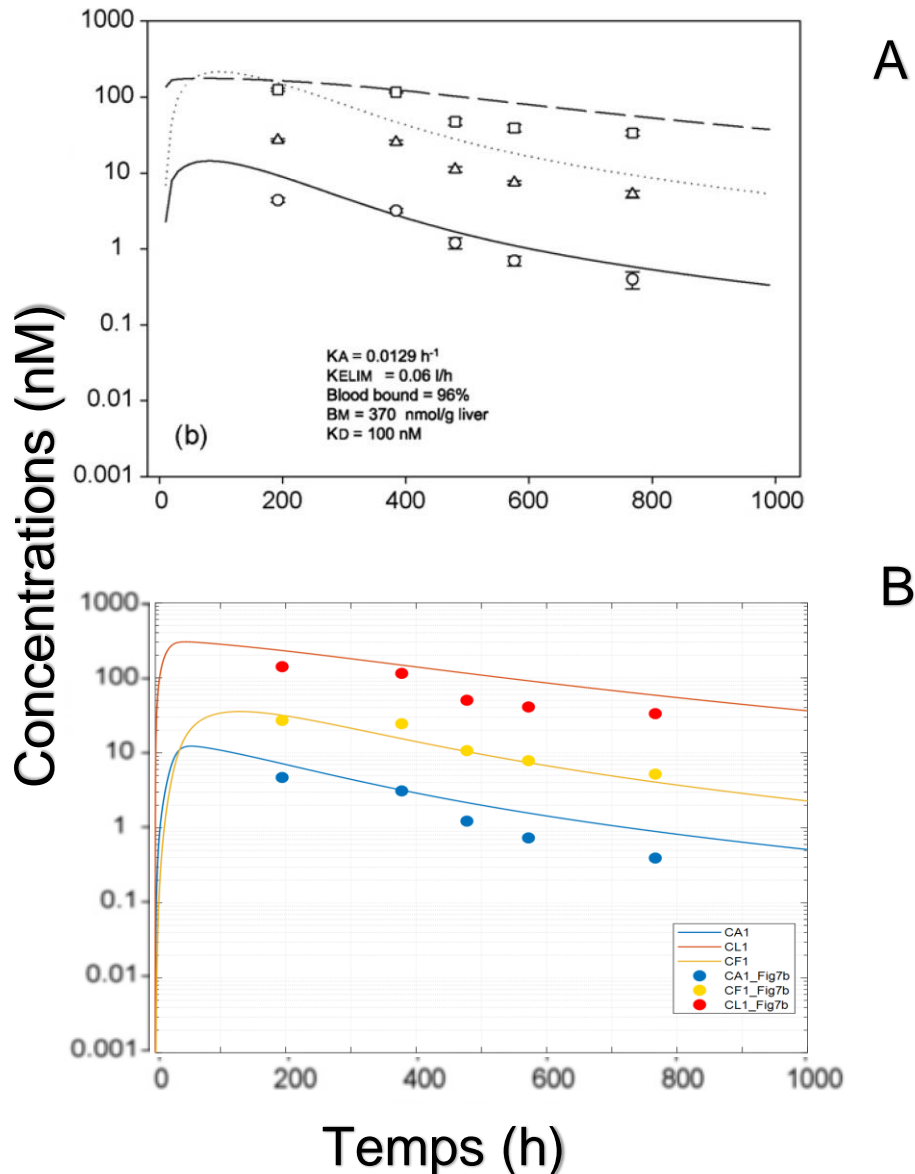


Figure 14 : Cinétique du chlordécone chez le rat male Sprague-Dawley (moyenne de poids corporel de 162 g) après une administration orale de 50 mg/kg chlordécone (Hewitt et al. 1986). Les simulations (courbes) sont comparées aux données expérimentales modifiées (carrés ou rouge= foie, triangles ou violet = gras, et cercle ou vert = sang). La figure A montre les simulations obtenues par Belfiore et al. (2007) et la figure B montre les simulations obtenues avec le modèle modifié. Chaque valeur expérimentale représente une moyenne des concentrations sanguines, hépatiques et adipeuses ($n = 6$) et les barres d'erreurs sont des écarts types.

6.7 Annexe : Détermination des NOAEL et LOAEL à partir des articles épidémiologiques

Les explications ci-dessous décrivent plus précisément les données utilisées pour déterminer, pour chaque étude, le couple NOAEL/LOAEL. Les données extraites des études sont représentées sous forme graphique.

6.7.1 Santé des femmes enceintes

6.7.1.1 Durée de gestation, prématurité

Kadhel et al, 2014

Les auteurs de cette étude ont analysé le coefficient de régression ajusté de la durée de la grossesse en fonction de l'imprégnation plasmatique au chlordécone. Les variables d'ajustement prises en compte sont : âge de la mère, lieu de naissance, site d'inclusion dans l'étude, statut matrimonial, niveau d'éducation, Indice de masse corporelle, pression artérielle en cours de grossesse et teneur plasmatique en lipides (g/l).

L'analyse a porté sur 767 cas complets.

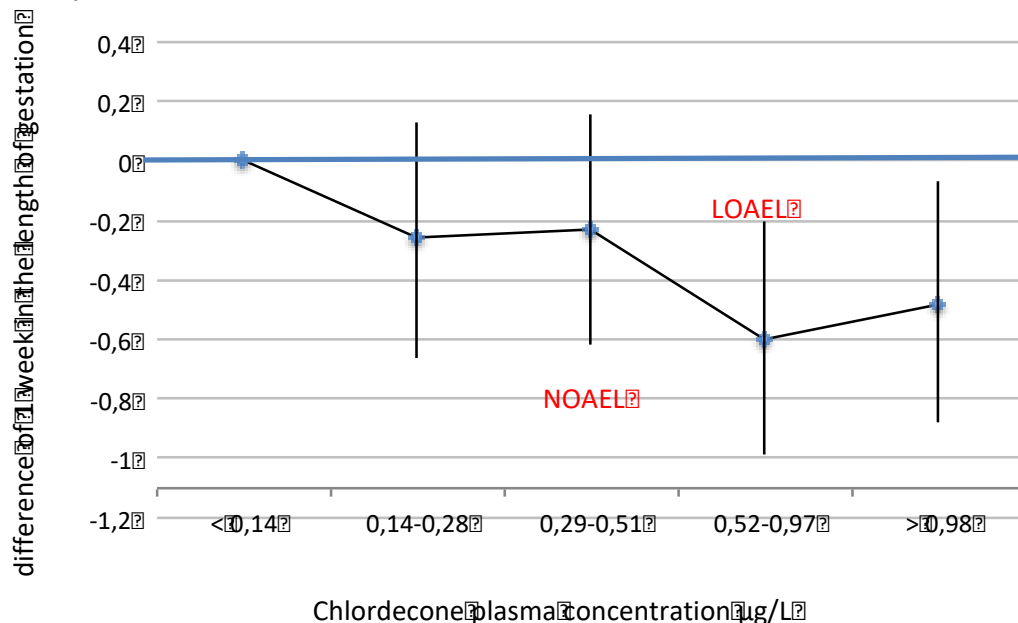


Figure 15 : le coefficient de régression ajusté de la durée de la grossesse en fonction de l'imprégnation plasmatique au chlordécone

Le coefficient de régression (β) représente la différence de la durée de grossesse par catégorie d'exposition au CLD (exprimée en semaine).

Les auteurs de cette étude ont également analysé les « hazard ratios » correspondant au risque de naissance prématurée en fonction de l'imprégnation plasmatique au chlordécone. Les variables d'ajustement prises en compte sont : âge de la mère, lieu de naissance, site d'inclusion dans l'étude, statut matrimonial, niveau d'éducation, Indice de masse corporelle, pression artérielle en cours de grossesse et teneur plasmatique en lipides (g/l).

L'analyse a porté sur 694 cas de naissances prématurées.

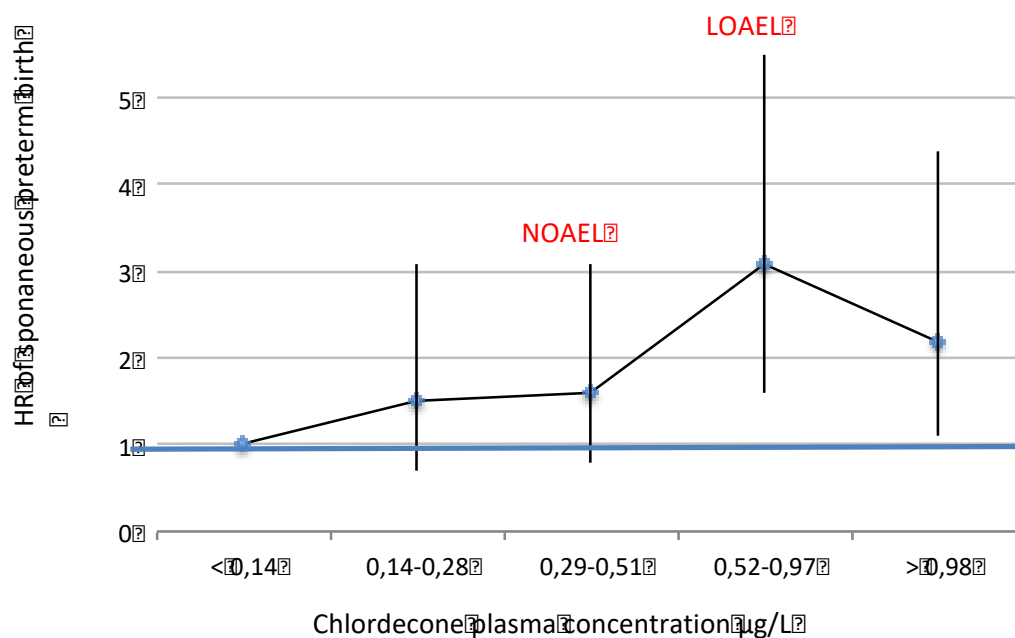


Figure 16 : « hazard Ratios » correspondant au risque de naissance prématurée en fonction de l'imprégnation plasmatique au chlordécone

Le "hazard ratio" a été définie à partir d'une modélisation de type Cox qui a tenu compte de la troncature à gauche qui peut résulter d'une inclusion de certaines femmes en fin de grossesse.

6.7.2 Santé des enfants

6.7.2.1 BMI à 3 et 8 mois

Costet et al, 2015

Les auteurs de cette étude ont analysé le coefficient de régression ajusté sur le poids de naissance en fonction de l'imprégnation plasmatique au chlordécone, stratifié sur la prise de poids maternelle. Les variables d'ajustement prises en compte sont : le sexe de l'enfant, l'âge gestationnel, taille de la mère, IMC de la mère, site d'inclusion dans l'étude, lieu de naissance, situation familiale, niveau d'éducation, parité, hypertension gravidique, diabète gestationnel. L'analyse a porté sur 222 enfants.

Garçons à 3 mois

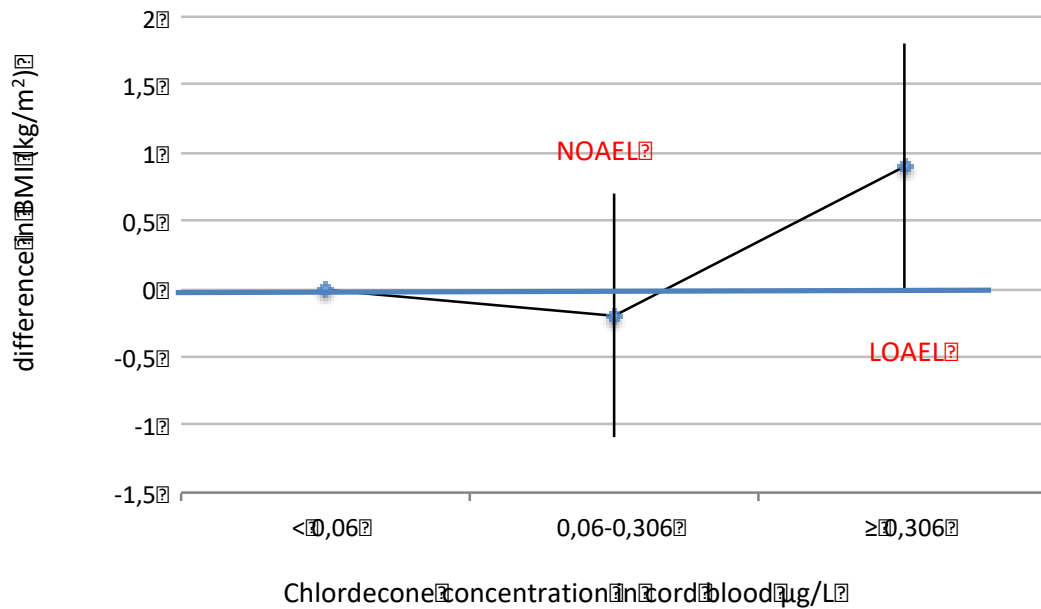


Figure 17 : coefficient de régression ajusté du poids de naissance en fonction de l'imprégnation plasmatique au chlordécone (garçons à 3 mois)

Filles à 8 mois

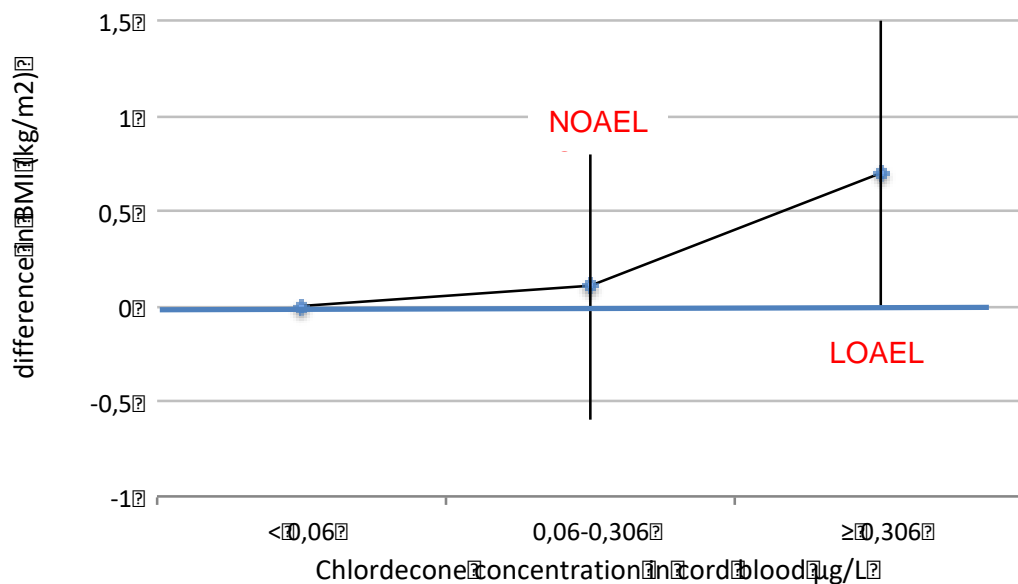


Figure 18 : coefficient de régression ajusté du poids de naissance en fonction de l'imprégnation plasmatique au chlordécone (filles à 8 mois)

6.7.2.2 Score de motricité fine de l'ASQ à 18 mois

Boucher et al, 2013 et Cordier et al, 2015

Les auteurs de cette étude ont analysé le coefficient de régression ajusté des performances de motricité fine en fonction de l'imprégnation plasmatique au chlordécone. Les variables d'ajustement prises en compte sont : le sexe de l'enfant, âge de l'enfant, niveau d'éducation.

L'analyse a porté sur 141 enfants.

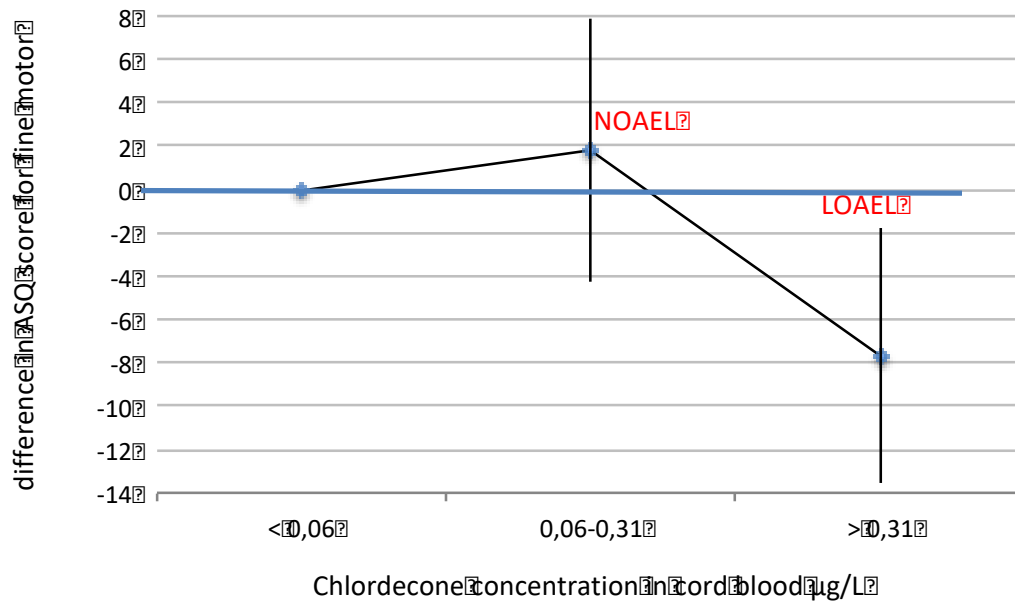


Figure 19 : coefficient de régression ajusté des performances de motricité fine à l'âge de 18 mois en fonction de l'imprégnation plasmatique au chlordécone

Le coefficient de régression représente une différence du score d'ASQ par catégorie d'exposition au chlordécone.

Les auteurs de cette étude ont également analysé ce même coefficient de régression ajusté mais uniquement chez les garçons (n=64). La relation entre une imprégnation plasmatique élevée en chlordécone et des scores faibles de motricité fine est observée uniquement chez les garçons.

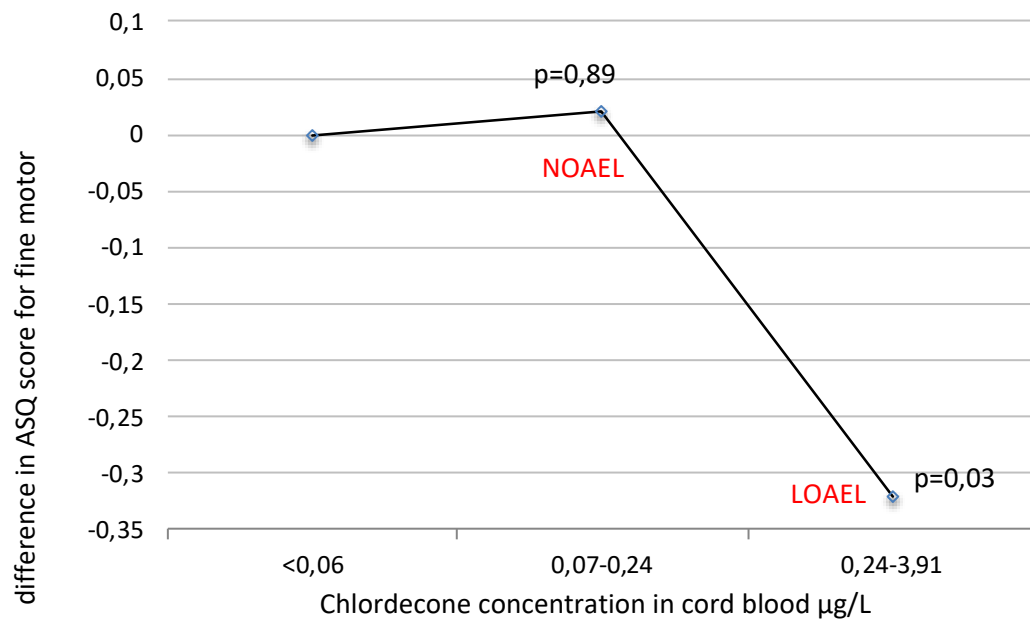


Figure 20 : coefficient de régression ajusté des performances de motricité fine à l'âge de 18 mois en fonction de l'imprégnation plasmatique au chlordécone (garçons uniquement)

6.7.2.3 Novelty preference

Dallaire et al, 2012

Les auteurs de cette étude ont analysé le coefficient de régression ajusté de « novelty preference (FTII) » (développement intellectuel) en fonction de l'imprégnation plasmatique au chlordécone. Les variables d'ajustement prises en compte sont : statut professionnel de la mère, concentration plasmatique en lipides, supplémentation en vitamines du nourrisson, exposition postnatale au tabac, nombre d'adultes vivant avec le nourrisson et examinateur de l'enfant.

L'analyse a porté sur 153 enfants.

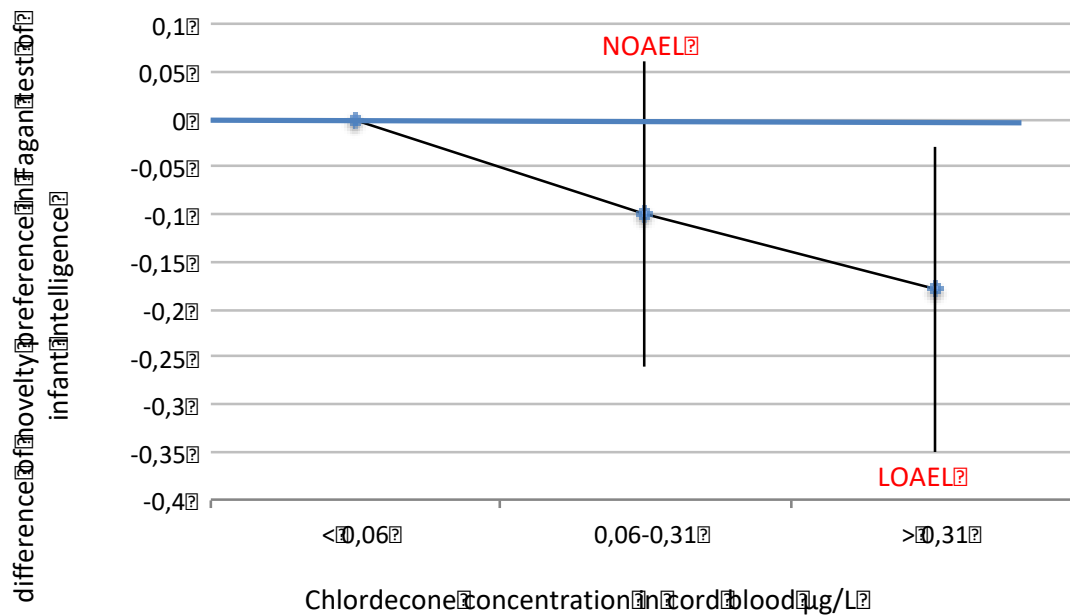


Figure 21 : coefficient de régression ajusté de « novelty preference (FTII) » (développement intellectuel) en fonction de l'imprégnation plasmatique au chlordécone

Le coefficient de régression représente une différence du score de novelty préférence in FTII par catégorie d'exposition au chlordécone.

6.7.2.4 TSH à 3 mois

Cordier et al, 2015

Les auteurs de cette étude ont analysé le coefficient de régression ajusté du taux de TSH (mIU/L) à 3 mois en fonction de l'imprégnation plasmatique au chlordécone. Les variables d'ajustement prises en compte sont : Sexe de l'enfant, éducation de la mère, hémolyse, durée de stockage, exposition postnatale.

L'analyse a porté sur 111 enfants.

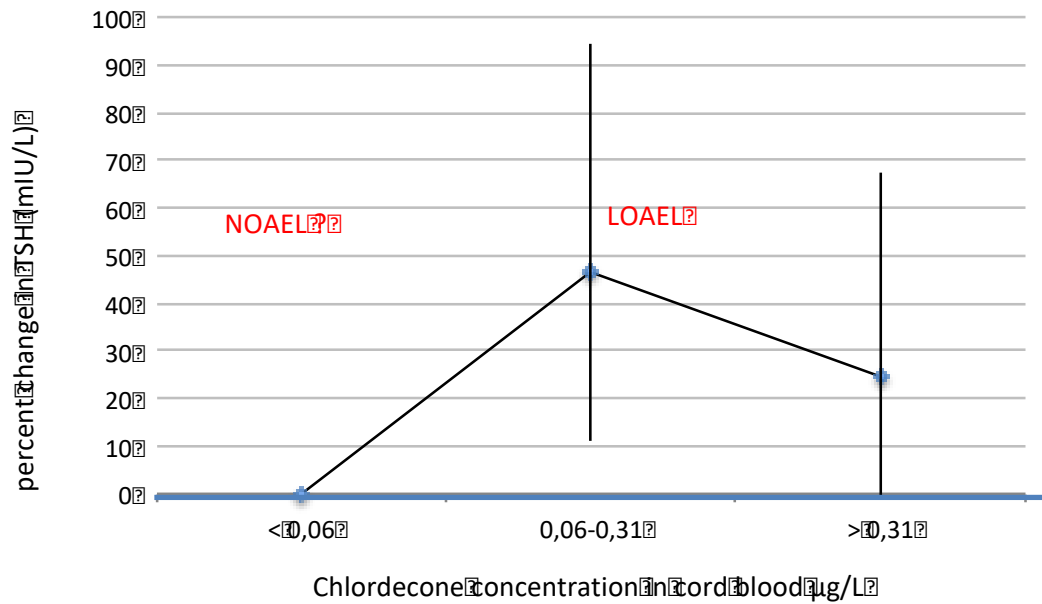


Figure 22 : coefficient de régression ajusté du taux de TSH (mIU/L) à 3 mois en fonction de l'imprégnation plasmatique au chlordécone

Ils ont aussi étudié ce même coefficient de corrélation uniquement chez les garçons (n=58).

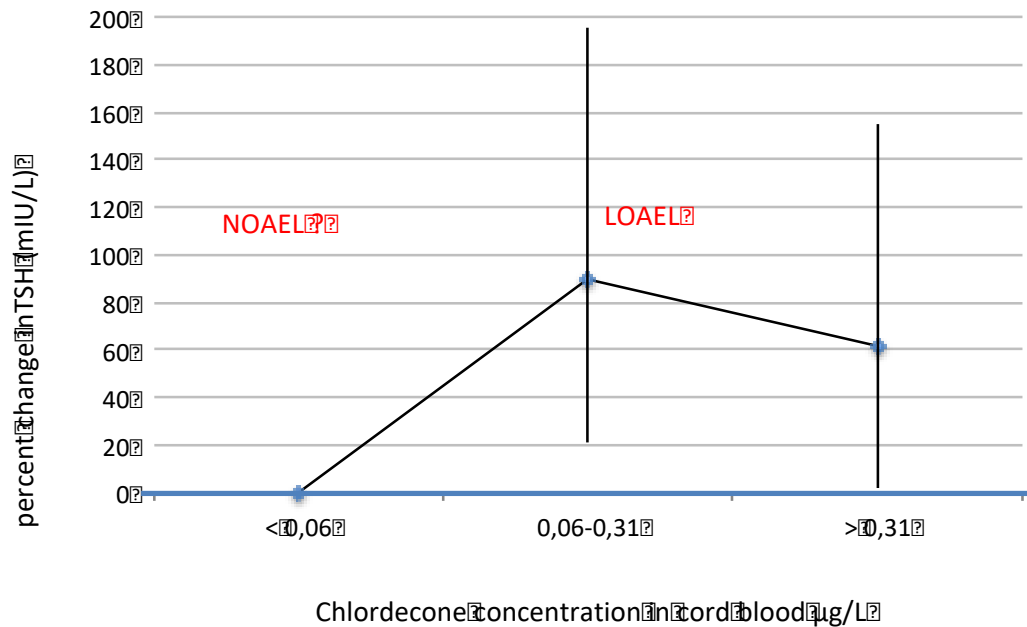


Figure 23 : coefficient de régression ajusté du taux de TSH (mIU/L) à 3 mois en fonction de l'imprégnation plasmatique au chlordécone (garçons uniquement)

6.7.3 Santé de l'homme adulte (cancer de la prostate)

6.7.3.1 Cancer de la prostate (Multigner et al, 2010)

La relation (odds ratio) entre le taux de survenue de cancer de la prostate et l'imprégnation plasmatique au chlordécone a été analysée en ajustant sur l'âge, la concentration en lipides, le rapport taille/hanche et les antécédents de dépistage du cancer de la prostate.

L'analyse a porté sur 623 cas et 671 contrôles.

Ces données ont été réanalysées (voir plus bas Emeville *et al.* (2015) après reconsidération des performances analytiques de la mesure de l'exposition (cf 3.3.2.Examen des publications épidémiologiques).

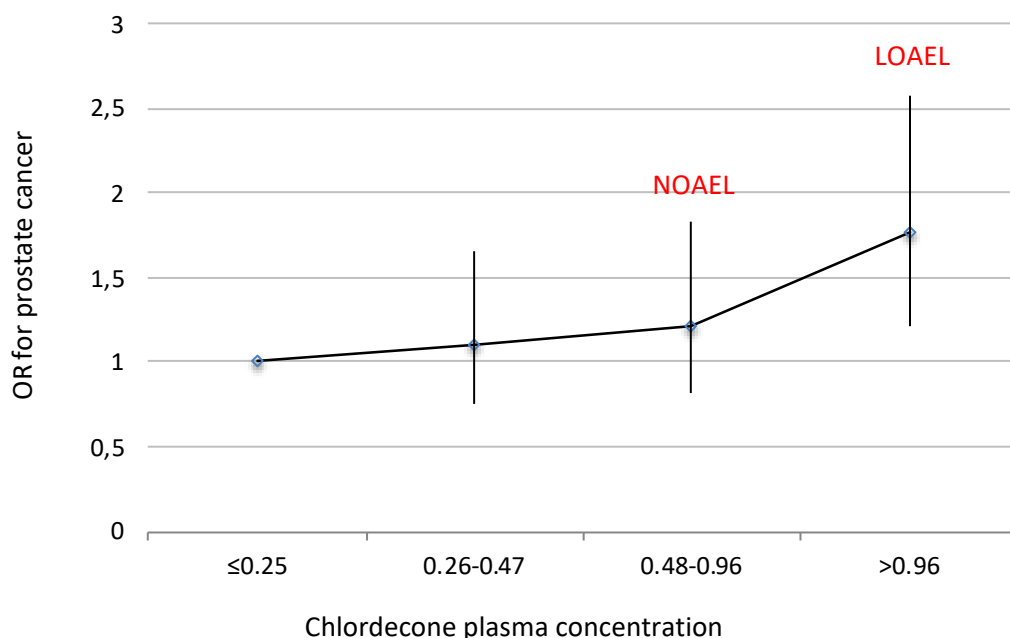


Figure 24 : relation (odds ratio) entre le taux de survenue de cancer de la prostate et l'imprégnation plasmatique au chlordécone

6.7.3.2 Cancer de la prostate chez les sujets ayant des apparentés atteints du cancer de la prostate (Multigner et al, 2010)

Les auteurs de l'étude précédente ont aussi analysé la relation (odds ratio) entre le taux de survenue de cancer de la prostate chez les sujets avec des antécédents familiaux de cancer de la prostate et l'imprégnation plasmatique au chlordécone. Les variables d'ajustement prises en compte sont : âge, concentration en lipides, rapport taille/hanche, antécédents de dépistage du cancer de la prostate.

L'analyse a porté sur 119 cas et 67 contrôles.

Contrairement aux données mentionnées juste après, celles-ci n'ont pas été revues au regard des performances analytiques mises à jour comme proposées par Emeville *et al.* (2015) (cf 3.3.2.Examen des publications épidémiologiques).

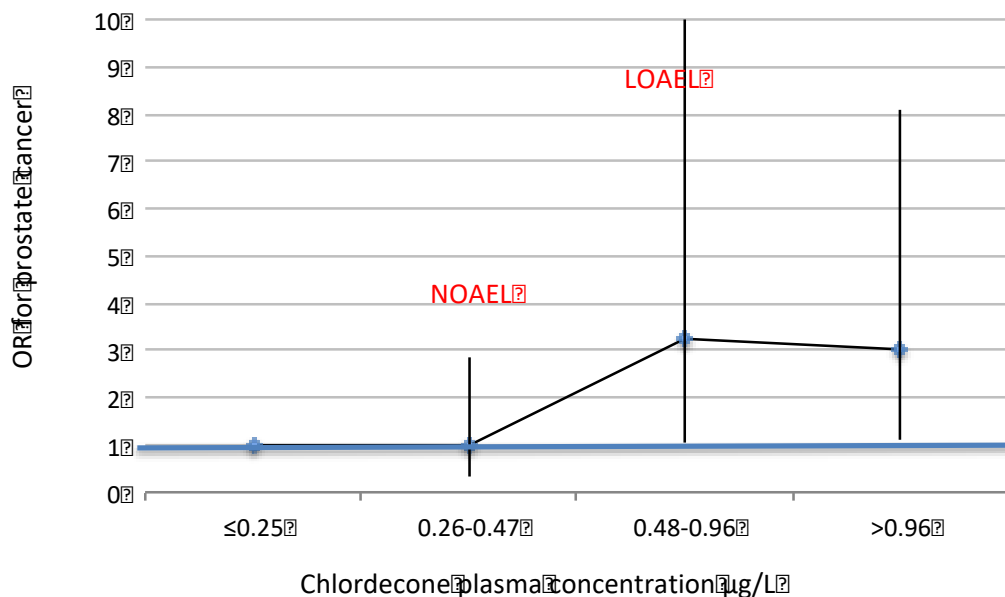


Figure 25 : relation (odds ratio) entre le taux de survenue de cancer de la prostate chez les sujets avec des antécédents familiaux de cancer de la prostate et l'imprégnation plasmatique au chlordécone

6.7.3.3 Cancer de la prostate (Emeville et al., 2015)

Les auteurs de cette étude ont réanalysé la relation (odds ratio) entre le taux de survenue de cancer de la prostate et l'imprégnation plasmatique au chlordécone. Les variables d'ajustement prises en compte sont : âge, concentration en lipides, rapport taille/hanche, antécédents de dépistage du cancer de la prostate, PCB153, DDE.

L'analyse a porté sur 576 cas et 655 contrôles.

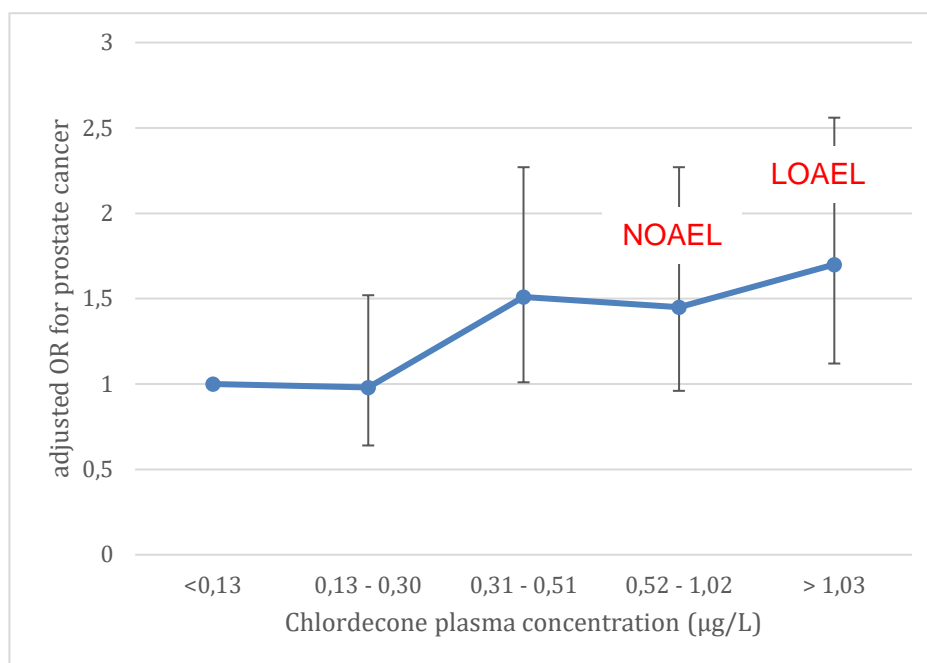


Figure 26 : relation (odds ratio) entre le taux de survenue de cancer de la prostate et l'imprégnation plasmatique au chlordécone

L'article de Emeville *et al.* (2015) étudie l'association entre les concentrations plasmatiques de DDE et de PCB, et le cancer de la prostate en Guadeloupe ; il affine le précédent article Multigner *et al.* (2010), dans la mesure où :

- (i) il porte sur la même population masculine (effectifs quasi identiques) dont l'imprégnation plasmatique par deux types d'organochlorés, le DDE et les PCB qui sont des contaminants répandus sur tous les continents, n'avait pas été prise en compte en 2010 parallèlement au chlordécone.
- (ii) il inclut une réanalyse des associations entre le cancer de la prostate et l'imprégnation plasmatique par le chlordécone publiées en 2010, les performances analytiques du chlordécone ayant été revues depuis (cf 3.3.2.Examen des publications épidémiologiques).

La réanalyse dans Emeville *et al.* (2015) des résultats de Multigner *et al.* (2010) pour le chlordécone, confirme une association significative avec le cancer de la prostate pour les teneurs plasmatiques de chlordécone supérieures ou égales à 1,03 µg/L (5^{ème} quintile par rapport au 1^{er} quintile < 0,13 µg/L).

Les odds ratios (OR) diffèrent peu quand DDE ou PCB153 sont inclus dans le modèle.

Les auteurs ne mentionnent pas de différences significatives aux quintiles d'imprégnation plasmatique inférieurs à 1,03 µg/L.

Dans l'intervalle des concentrations [0,31-0,51 µg/L] de chlordécone plasmatique, l'OR n'est pas significatif avant et après ajustement par rapport à DDE (1,47 [0,98 – 2,21] et 1,48 [0,99-2,22], respectivement). Par contre, après ajustement sur PCB 153, l'OR est de 1,51 (1,01-2,27), soit à la limite de la significativité : après ajustement sur [DDE + PCB153], l'OR aurait été abaissé compte tenu des effets inverses du DDE et du PCB153.

Dans l'intervalle de concentrations supérieures de chlordécone [0,52-1,02 µg/L], après ajustement sur PCB153, l'OR n'est plus significatif.

Ces éléments permettent de considérer que l'association chlordécone-cancer de la prostate n'est pas significative aux concentrations inférieures à 0,51 µg/L de chlordécone.

Il aurait été utile de réanalyser les effets du chlordécone par rapport à la $\Sigma 3\text{PCB}_{138, 153, 180}$, et d'étudier l'association PCB-PCA en utilisant les teneurs plasmatiques de l'ensemble de ces trois PCB indicateurs.

6.7.3.4 Récidives biochimique de cancer de la prostate après prostatéctomie (Brureau et al, 2020)

Les auteurs de cette étude ont analysé la relation (hazard ratio) entre le taux de récurrence biochimique de cancer de la prostate et l'imprégnation plasmatique au chlordécone. Les variables d'ajustement prises en compte sont : score de Gleason, stades pathologiques, marges chirurgicales, antécédents familiaux de prostate, indice de masse corporelle, DDE et PCB 153.

L'analyse a porté sur 326 sujets traités par prostatectomie d'un premier cancer de la prostate

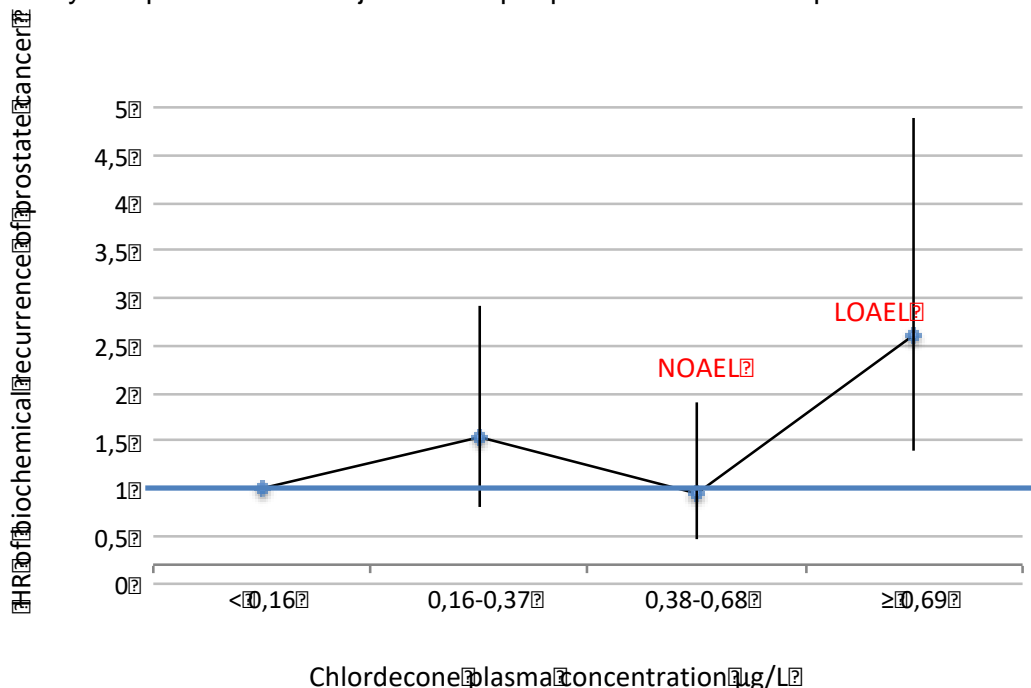


Figure 27 : relation (hazard ratio) entre le taux de récurrence biochimique de cancer de la prostate et l'imprégnation plasmatique au chlordécone

6.8 Annexe : Reconsidération des performances de la méthode analytique entre 2010 et 2015

La méthode utilisée en 2010 dans la publication de Multignier *et al.* (Multignier *et al.* 2010), est une méthode développée et validée par le Centre de Recherche Analytique et Technologique (CART) de l'université de Liège. Cette méthode est fondée sur de la chromatographie en phase gazeuse Haute Résolution couplée à un détecteur à capture d'électron Ni63. Les performances fournies dans les données additionnelles dans la publication de 2010 donnaient une Limite de Détection (LOD) de 0,25 µg/L (établie à partir de 3 fois le bruit de fond) et une Limite de Quantification (LOQ) de 0,75 µg/L (10 fois le bruit fond pour la LOQ, c'est-à-dire 3,33 fois le bruit de fond pour la LOD). La justesse à la LOQ était de 103 % et sa fidélité de 10 % (répétabilité ou fidélité intermédiaire). Il était également précisé que la justesse à la LOD était de 108 % et la fidélité de 17%.

Ces performances à la LOD sont inhabituelles car elles sont généralement moins élevées (justesse > 200 % et fidélité > 50 %). En effet, la LOD n'est qu'une limite qualitative permettant de distinguer le signal lié au bruit de fond du signal correspondant à la quantité d'analyte recherché.

Dans une publication plus récente (Emeville *et al.* 2015) pour cette même méthode, une LOD de 0,06 µg/L a été renseignée (aucune LOQ mentionnée). La méthode n'a pas été modifiée et les performances de justesse et de fidélité étaient similaires aux performances établies pour la méthode utilisée en 2010. Cette LOD de 0.06 µg/L a été déterminée de la même façon que celle établie en 2010 (3,33 fois le bruit de fond) et il est donc raisonnable de penser que la LOQ serait de l'ordre de 3 fois la LOD, soit 0,18 µg/L.

Devant ce constat, une expertise approfondie a été menée par le GT pour reconsidérer les limites analytiques renseignées dans la publication de Multignier *et al.* en 2010. Le CART a transmis à l'ANSES un ensemble de données (étude de validation du dosage de chlordécone dans le sérum) et d'informations qui ont été analysées.

L'analyse de ces données montre que la LOD fournie en 2010 (0,25 µg/L) était plus proche en réalité de la LOQ de la méthode.

Le calcul de l'incertitude montre que l'incertitude à cette LOQ de 0,25 µg/L est de 45 % en comparaison à 23 % pour le reste des concentrations (1 à 50 µg/L). Cette incertitude est acceptable compte tenu des performances préconisées dans la ligne directrice SANCO (2014) où la justesse doit être comprise entre 60 et 140 %.

En conclusion les données analytiques de dosage de chlordécone dans le plasma humain obtenues à partir de la méthode développée par le CART sont de bonne qualité et toutes les valeurs égales ou supérieures à 0,25 µg/L peuvent être considérées comme quantifiables (même à compter des publications de 2010).

6.9 Annexe : Synthèse des révisions apportées à la version de décembre 2020

Version originale (décembre 2020)	Version révisée
<p>Dans le chapitre « 3.5.3.2 Détermination des NOAEL et LOAEL à partir des études épidémiologiques retenues »</p> <p>Par ailleurs, les données de l'Enquête Nationale Périnatale (ENP) de 2010 (Blondel and Kermarrec 2011) ont permis d'exprimer en taux de prématurité les résultats obtenus sur la durée de grossesse par Kadhel et al., (2014). Le taux de prématurité dans l'ENP pour la Guadeloupe, la Guyane et la Réunion étant de 13,7%, il est très proche de celui rapporté par Kadhel et al (2014). Il a donc été possible d'estimer qu'une diminution de 0,3 semaine de gestation (l'intervalle inférieur de la NOAEL, Tableau 2) correspondrait à une augmentation de 2,8% du taux de prématurité, soit une augmentation de 1,20 de ce taux. Une diminution de 0,5 semaine de gestation (observable pour l'intervalle inférieur de la LOAEL, Tableau 2) correspondrait à une augmentation de 4,6% du taux de prématurité, soit une augmentation de 1,33 de ce taux.</p>	<p>Dans le chapitre « 3.5.3.2 Détermination des NOAEL et LOAEL à partir des études épidémiologiques retenues »</p> <p>Par ailleurs, les données de l'Enquête Nationale Périnatale (ENP) de 2010 (Blondel and Kermarrec 2011) ont permis d'exprimer en taux de prématurité les résultats obtenus sur la durée de grossesse par Kadhel et al., (2014). Le taux de prématurité dans l'ENP pour la Guadeloupe, la Guyane et la Réunion étant de 13,7%, il est très proche de celui rapporté par Kadhel et al (2014). Il a donc été possible d'estimer qu'une diminution de 0,23 semaine de gestation (observable au NOAEL, Tableau 2) correspondrait à une augmentation de 2,1% du taux de prématurité, soit une augmentation de 1,15 de ce taux. Une diminution de 0,6 semaine de gestation (observable au LOAEL, Tableau 2) correspondrait à une augmentation de 5,5% du taux de prématurité, soit une augmentation de 1,4 de ce taux.</p>



anses

CONNAÎTRE, ÉVALUER, PROTÉGER

AGENCE NATIONALE DE SÉCURITÉ SANITAIRE
de l'alimentation, de l'environnement et du travail

14 rue Pierre et Marie Curie 94701 Maisons-Alfort Cedex
www.anses.fr — [@Anses_fr](https://twitter.com/Anses_fr)