

Comité d'experts spécialisé
« Evaluation des risques physico-chimiques dans les Aliments (ERCA) »

Procès-verbal de la réunion
du 6 janvier 2021

Considérant le décret n° 2012-745 du 9 mai 2012 relatif à la déclaration publique d'intérêts et à la transparence en matière de santé publique et de sécurité sanitaire, ce procès-verbal retranscrit de manière synthétique les débats d'un collectif d'experts qui conduisent à l'adoption de conclusions. Ces conclusions fondent un avis de l'Anses sur une question de santé publique et de sécurité sanitaire, préalablement à une décision administrative.

Les avis de l'Anses sont publiés sur son site internet (www.anses.fr).

- Membres du comité d'experts spécialisé :

Etaient présents le 6 janvier 2021 - matin :

Monsieur Bruno LE BIZEC (président de séance pour le point ayant fait l'objet d'une adoption)

Monsieur Claude ATGIE, Monsieur Pierre-Marie BADOT, Madame Marie-Yasmine DECHRAOUI BOTTEIN, Madame Martine CLAUW, Madame Christine DEMEILLIERS, Monsieur Erwan ENGEL, Monsieur Jérôme GAY-QUEHEILLARD, Monsieur Petru JITARU, Madame Emilie LANCE, Madame Caroline LANIER, Monsieur Bruno LE BIZEC, Madame Raphaële LE GARREC, Monsieur Ludovic LE HEGARAT, Monsieur Nicolas LOISEAU, Monsieur David MAKOWSKI, Monsieur Eric MARCHIONI, Monsieur Jean-François MASFARAUD, Monsieur César MATTEI, Monsieur Fabrice NESSLANY, Monsieur Yann SIVRY, Madame Paule VASSEUR

Experts membres du GT VSR Chlordécone : Monsieur Alain-Claude ROUDOT, Madame Paule VASSEUR

La coordination scientifique de l'Anses

Etaient absents ou excusés :

Monsieur Nicolas DELCOURT, Madame Sonia KHIER, Madame Karine TACK, Monsieur Alain-Claude ROUDOT

Etaient présents le 6 janvier 2021 – Après-midi :

Monsieur Claude ATGIE, Monsieur Pierre-Marie BADOT, Madame Marie-Yasmine DECHRAOUI BOTTEIN, Madame Martine CLAUW, Monsieur Nicolas DELCOURT, Madame Christine

DEMEILLIERS, Monsieur Erwan ENGEL, Monsieur Jérôme GAY-QUEHEILLARD, Madame Emilie LANCE, Madame Caroline LANIER, Monsieur Bruno LE BIZEC, Madame Raphaële LE GARREC, Monsieur Ludovic LE HEGARAT, Monsieur Nicolas LOISEAU, Monsieur David MAKOWSKI, Monsieur Eric MARCHIONI, Monsieur Jean-François MASFARAUD, Monsieur César MATTEI, Monsieur Fabrice NESSLANY, Monsieur Yann SIVRY, Madame Karine TACK, Madame Paule VASSEUR

La coordination scientifique de l'Anses

Etaient absents ou excusés :

Monsieur Petru JITARU, Madame Sonia KHIER, Monsieur Alain-Claude ROUDOT

Présidence

Bruno Le Bizec assure la présidence de la séance pour ce point.

1. ORDRE DU JOUR

L'expertise ayant fait l'objet d'une finalisation et d'une adoption des conclusions est la suivante :
Saisine n°2018-SA-0166 : demande d'avis relatif aux valeurs sanitaires de référence pour le chlordécone.

2. GESTION DES RISQUES DE CONFLIT D'INTERETS

Le président, après avoir vérifié en début de réunion que les experts n'ont pas de nouveaux liens d'intérêts à déclarer, précise que l'analyse des liens déclarés n'a pas mis en évidence de risque de conflit au regard des points de l'ordre du jour mentionné ci-dessus.

3. SYNTHÈSE DES DÉBATS, DÉTAIL ET EXPLICATION DES VOTES, Y COMPRIS LES POSITIONS DIVERGENTES

3.1. Saisine n°2018-SA-0166 : demande d'avis relatif aux valeurs de référence pour le chlordécone

Le président vérifie que le quorum est atteint avec 21 experts sur 25 ne présentant pas de risque de conflit d'intérêts. Luc Belzunces, président du GT « VSR Chlordécone » rejoint la séance.

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.

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)² :

- 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)³ et 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.

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).

¹ 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.

² 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.

³ 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.

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.

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)⁴, n'est pas développée dans cet avis.

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).

⁴ 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.

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

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)⁵.

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

Résumé des principales discussions en séance

Lors de la séance du 4 mars 2020, l'objet de la saisine et les questions posées sont rappelés au CES. La composition du groupe de travail « Valeurs sanitaires de référence du chlordécone » (GT VSR CLD) est présentée ainsi que les premières avancées sur le plan de l'exploration du corpus de données bibliographiques. Le GT propose de s'appuyer sur le travail bibliographique récent mené par l'ATSDR (dans la version draft du rapport Toxicological Profile for Mirex and Chlordecone⁵) et de le compléter par une interrogation des bases de données ToxLine et Scopus. Une sélection en plusieurs étapes a permis d'identifier 3 études toxicologiques et 10 études épidémiologiques d'intérêt, en vue du réexamen de la VTR externe et l'établissement d'une VTR interne.

⁵ 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.

Luc Belzunces présente au CES les raisons et l'approche qui ont conduit le GT à mettre à jour la VTR chronique du chlordécone de $0,5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\text{pc}\cdot\text{j}^{-1}$. Deux publications récentes (Legoff et al. 2019⁶ et Gely-Pernot et al. 2018⁷) non prises en compte par l'ATSDR car publiées après 2017 ont été retenues par le GT pour mettre à jour l'évaluation de risque du chlordécone. L'ATSDR retient les effets rénaux observés sur rat par Larson et al. 1979⁸. Le GT considère que les effets transgénérationnels (sur souris mâles et femelles) observés à une dose proche ($100 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\text{pc}\cdot\text{j}^{-1}$) de la NOAEL identifiée par Larson et al. (1979), méritent d'être considérées dans l'établissement de la VTR. Les 2 nouvelles études ont permis d'observer des effets physiologiques (retard de la puberté) associés à la perturbation de différents paramètres mécanistiques. Ces études n'étant pas configurées selon les standards habituels des études de toxicité permettant d'identifier un point de départ toxicologique, le GT propose de maintenir les effets identifiés dans l'étude de Larson et al. (1979) comme étude pivot mais d'ajouter au facteur de sécurité de 100, un facteur supplémentaire de 3 pour prendre en compte les potentiels effets transgénérationnels. La nouvelle VTR proposée par le GT est donc de $0,2 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\text{pc}\cdot\text{j}^{-1}$.

Concernant la VTR interne, la stratégie du GT VSR CLD qui repose sur 2 approches fondées sur des études toxicologiques d'une part et sur les études épidémiologiques d'autre part est présentée. Concernant les études expérimentales, le GT propose de suivre l'approche « Biomonitoring Equivalent » qui nécessite un modèle PBPK humain (non disponible d'ici cet été) ou rat (en cours d'élaboration). Les études épidémiologiques ont été analysées par le GT. En l'état actuel des connaissances, seule la diminution de la durée de la gestation de l'étude de Kadhel et al. 2014 semblent exploitables. Néanmoins, et uniquement à titre exploratoire, le GT a réfléchi au calcul d'une VTR interne pour tous les effets documentés par des études épidémiologiques. Ces premiers résultats sont présentés au CES ERCA.

Une clarification de la signification de la VTR chronique interne, de son champ d'application, semble importante dans le contexte actuel aux Antilles, où de nombreux résidents souhaitent une interprétation de leur propre chlordéconémie.

Des débats ont également lieu afin de demander une prolongation du temps d'expertise.

⁶ 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.

⁷ 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.

⁸ 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.

Lors de la séance du 9 avril, la décision de transmettre avant l'été aux tutelles l'expertise portant sur la mise à jour de la VTR chronique externe sous la forme d'une note intermédiaire, a conduit le GT à soumettre son argumentaire à la validation du CES ERCA.

Ainsi :

- Une consolidation de la partie relative à la cancérogénèse et la génotoxicité est proposée, avec l'aide d'un expert du CES ERCA.
- Des discussions ont lieu sur la valeur numérique de la VTR chronique externe et il est décidé de ne pas l'arrondir à $0,2 \mu\text{g.kg}^{-1} \text{pc.j}^{-1}$, mais d'afficher la valeur non arrondie, soit $0,17 \mu\text{g.kg}^{-1} \text{pc.j}^{-1}$.
- Un complément expliquant pourquoi les données épidémiologiques n'ont pas pu être utilisées pour la révision de la VTR chronique externe sera ajouté.

Il est décidé de reporter la validation de cette note intermédiaire à la séance suivante.

Lors de la séance du 13 mai 2020, le CES procède à la validation de la note intermédiaire.

Sont principalement discutés :

- La validité des études de Legoff *et al.* (2019) et de Gely-Pernot *et al.* (2018) et leur prise en compte pour la révision de la VTR chronique externe. Il s'agit de 2 études d'excellente qualité, mais dont le protocole ne répond pas aux standards OCDE. Le CES approuve la proposition du GT d'appliquer un facteur supplémentaire d'incertitude. Cependant, des discussions ont lieu sur la valeur de cet UFd (3 ou 10) et sur la possibilité de préciser ou non qu'il s'agit d'une VTR temporaire. Le CES ERCA estime prudent de fixer cet UFd à 3, sous réserve de mentionner le fait que ces 2 études constituent une alerte sur le potentiel reprotoxique du chlordécone à ces doses qu'il conviendra de confirmer.
- Le reclassement du chlordécone comme perturbateur endocrinien de catégorie 2 dans la base de données DEDuCT. Il est rappelé que cette base de données constitue une référence sur laquelle le GT PE de l'Anses s'appuie.

➔ **A l'issue de ces discussions, la note intermédiaire est validée à l'unanimité.**

Lors de la séance du 4 novembre, la démarche suivie par le GT pour construire la VTR chronique interne est présentée au CES ERCA pour discussion et consolidation avant validation. Celle-ci a été présentée auparavant au CES VSR.

Le CES réagit sur :

- L'absence étonnante de corrélation entre le taux de chlordécone dans le sang maternel et celui dans le sang du cordon. Cette absence de corrélation est également observée avec les PCB.

- Le protocole expérimental des études de Legoff *et al.* (2019) et de Gely Pernot *et al.* (2018) et demande certaines précisions.
- La modélisation des données expérimentales de l'étude de Larson *et al.* (1979) selon une approche Benchmark Dose. Le GT a conclu que cette approche n'était pas suffisamment robuste pour être suivie.
- Le questionnement sur le fait de définir un facteur d'incertitude sur la base d'études menées sur une espèce différente (souris pour Legoff *et al.* (2019) ou Gely Pernot *et al.* (2018)) de celle utilisée pour définir le NOAEL (rat pour Larson *et al.* (1979)). Le GT précise que cette façon de procéder est courante, mais propose d'ajouter un argumentaire supplémentaire.
- L'intégration des métabolites du chlordécone dans la chlordéconémie. Le GT précise que les dosages plasmatiques de chlordécone n'incluent pas les métabolites.
- La nécessité de confirmer les effets reprotoxiques du chlordécone à faibles doses, même si cela nécessite la mise en place d'une étude couteuse.

Lors de la séance du 10 décembre 2020, le rapport du GT VSR CLD est soumis au CES ERCA pour validation.

En préambule, le CES ERCA est informé de la parution récente de la version finale du rapport de l'ATSDR sur le Mirex et le chlordécone (octobre 2020). L'ATSDR propose ainsi une nouvelle valeur de VTR externe chronique ($0,9 \mu\text{g.kg}^{-1} \text{pc.j}^{-1}$ - NOAEL de $0,089 \text{mg.kg}^{-1} \text{pc.j}^{-1}$) s'appuyant sur une autre méthode de conversion (EPA 1988) de la NOAEL de 1 ppm identifiée par Larson *et al.* (1979) pour les effets rénaux. Après discussion au sein du GT, il a été décidé de maintenir la méthode de conversion initialement utilisée et recommandée par l'EFSA en 2012. Le GT maintient donc ainsi la valeur de $0,05 \text{mg.kg}^{-1} \text{pc.j}^{-1}$ pour la NOAEL.

Quelques clarifications sont demandées par le CES ERCA concernant le calcul du niveau de confiance associé à chaque VTR.

Le CES suggère de recommander une amélioration des performances analytiques de la méthode de dosages du chlordécone dans le plasma.

➔ **Le rapport est validé à l'unanimité par le CES ERCA.**

La séance du 6 janvier est consacrée à la validation de la synthèse et conclusions du CES ERCA relatives à l'élaboration des valeurs sanitaires de référence du chlordécone. Ce document a été élaboré à partir du rapport du GT VSR Chlordécone.

Sont principalement discutés :

- La possibilité d'ajouter un facteur d'incertitude supplémentaire à la VTR interne définie à partir des données épidémiologiques. Ce point avait été soulevé par un expert du CES VSR qui suggérait d'ajouter un UFd étant donné les incertitudes existantes sur l'effet critique, liée notamment à un corpus de données épidémiologiques parcellaire. En effet, les effets

observés chez les enfants ne sont pas exploitables (sang de cordon) et les effets rénaux, jamais étudiés dans les études épidémiologiques publiées. Le GT a considéré cependant que l'absence de signaux d'alertes épidémiologiques ainsi que le fait d'avoir retenu un effet critique sur une population sensible (femme enceinte) ne laisse pas l'impression d'être « passer à côté » d'un effet plus critique. Par ailleurs, l'impossibilité d'exploiter les études épidémiologiques sur la santé des enfants a été considérée dans le calcul du niveau de confiance (même si cela a un impact minime sur la note final). Le CES rejoint le GT sur cette position et propose d'ajouter une recommandation visant à considérer un éventuel effet rénal dans les prochaines études épidémiologiques.

- Le biais de sélection dans les études « cancer de la prostate » lié à la possible interaction entre chlordécone et PSA. Suite à la prise en compte de nouveaux éléments, le GT a souhaité reconsidérer sa position. En effet, considérant que :
 - o 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)⁹ 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)¹⁰. Cette observation ne va pas dans le sens d'un biais de sélection cas/témoins.
 - o 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 (observées par Wang *et al.* dans son étude¹¹). 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.

⁹ 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.

¹⁰ 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.

¹¹ 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

A l'issue des discussions, les conclusions suivantes du CES ERCA ont été retenues :

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 $0,17 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$, compte tenu des résultats de deux études toxicologiques récentes suggérant des effets reprotoxiques attribuables au chlordécone.
- une VTR chronique interne du chlordécone de $0,40 \mu\text{g/L}$ 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 = $0,05 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ <ul style="list-style-type: none"> Aucun ajustement temporel Ajustement allométrique NOAEL _{ADJ HED} = $0.013 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$	300 UF _A : 10 UF _H : 10 UF _{L/B} : 1 UF _S : 1 UF _D : 3	$0,17 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$	
				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 = $0,05 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ <ul style="list-style-type: none"> Aucun ajustement temporel Aucun ajustement allométrique Modélisation PBPK-rat Dose interne critique chez le rat : $41 \mu\text{g/L}$	95 UF _A : 10 UF _H : 3,16 UF _{L/B} : 1 UF _S : 1 UF _D : 3	$0,43 \mu\text{g/L}$ de plasma	$0,40 \mu\text{g/L}$ de plasma Niveau de confiance : moyen-fort
				Niveau de confiance : moyen	
	Diminution de la durée de la grossesse (augmentation taux de prématurité)	NOAEL : $0,29 - 0,51 \mu\text{g/L}$ <ul style="list-style-type: none"> Aucun ajustement temporel 	1 UF _A : 1 UF _H : 1 UF _{L/B} : 1	$0,40 \mu\text{g/L}$ de plasma	

	Kadhel et al. (2014): Femmes enceintes	<ul style="list-style-type: none"> Aucun ajustement allométrique 	UF _s : 1	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 *et al.* (2019) et Gely-Pernot *et al.* (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.*, 2014¹²).
- 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.

Adoption

Le président propose une étape formelle de validation avec délibération et vote. Il rappelle que chaque expert donne son avis et peut exprimer une position divergente.

➔ **Les experts adoptent à l'unanimité des présents les conclusions de l'expertise.**

Président du CES ERCA

¹² 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.