

Maisons-Alfort, le 10 décembre 2003

## AVIS

### **de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'évaluation des risques liés à la consommation de denrées alimentaires contaminées par la chlordécone en Martinique et en Guadeloupe**

LE DIRECTEUR GÉNÉRAL

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a été saisie le 17 octobre 2003<sup>1</sup> par la Direction générale de la santé, la Direction générale de l'alimentation et la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes pour évaluer la contamination des denrées alimentaires par les pesticides organochlorés en Martinique et en Guadeloupe.

#### CONTEXTE

Les producteurs de banane de Martinique et de Guadeloupe ont utilisé durant de nombreuses années un produit antiparasitaire pour lutter contre le charançon du bananier dont la matière active était la chlordécone, insecticide organochloré. En raison de sa forte toxicité et de ses propriétés physico-chimiques qui en font un composé très stable, lipophile, se fixant fortement dans les sols, très peu dégradé dans l'environnement, et des risques d'accumulation dans les sols, les tissus végétaux et les graisses, les Etats-Unis ont, en 1976, décidé d'arrêter la production de chlordécone. En Martinique et Guadeloupe, les préparations à base de chlordécone sont interdites d'usage depuis 1993. Les sols identifiés comme pollués étaient à l'origine des terres de cultures bananières qui ont été rendues à la culture vivrière. Du fait de sa rémanence, la chlordécone est encore présente dans les sols et contamine les produits cultivés sur ces terrains et les eaux de certains captages.

En l'attente des données de contamination dans les denrées animales et végétales et des résultats de l'enquête de consommation en cours aux Antilles, un premier examen des données toxicologiques de la chlordécone a été réalisé.

Après consultation du Comité d'experts spécialisé "Résidus et contaminants chimiques et physiques", réuni le 7 novembre 2003, l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments émet l'avis suivant.

#### 1 METABOLISME

L'absorption digestive de la chlordécone est rapide et pratiquement totale chez l'animal. Elle se distribue largement dans l'organisme et s'accumule préférentiellement dans le foie

<sup>1</sup> L'Afssa avait déjà été saisie, le 19 juillet 2002 par la Direction générale de la santé d'une demande d'appui technique et méthodologique à l'évaluation des risques liés à l'exposition alimentaire aux organochlorés, le 6 mars 2003 par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (2003-SA-0091) d'une demande visant à vérifier si la fixation d'une limite maximale de résidus (LMR) pour la chlordécone supérieure à la limite de détection est envisageable ou non et en mars 2003 par la Direction générale de l'alimentation (2003-SA-0132) pour fixer une valeur toxicologique de référence qui permette d'évaluer les risques liés à l'exposition de la chlordécone et de fixer une LMR provisoire.

et à moindre degré dans le cerveau, le rein et les graisses ; elle franchit la barrière placentaire et s'accumule chez le fœtus. L'excrétion est très lente, principalement par voie fécale avec une demi-vie biologique qui a été estimée à plusieurs mois ; une fraction significative peut être excrétée dans le lait.

Contrairement à la plupart des rongeurs (rat, cobaye, hamster), l'homme est capable de réduire la chlordécone en chlordécone-alcool, les deux composés étant excrétés sous forme conjuguée dans la bile.

## 2 DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES

Les quelques études épidémiologiques portent sur les travailleurs exposés. La littérature rapporte notamment une étude de 1978 concernant les 133 travailleurs de l'usine de fabrication de la chlordécone aux Etats-Unis. Les principaux effets observés sont des effets neurologiques (tremblements, irritabilité, troubles visuels et céphalées), des signes d'hépatotoxicité (hépatomégalie, altérations fonctionnelles) et une atteinte de la spermatogenèse (oligospermie, anomalies morphologiques et réduction de la motilité, sans démonstration d'un retentissement sur la fertilité) accompagnés d'éruptions cutanées et dans quelques cas d'une faiblesse musculaire, de troubles de la coordination, et de douleurs thoraciques.

Aucune relation dose-effet n'a pu être établie dans cette cohorte du fait des conditions particulièrement mauvaises d'hygiène professionnelle et de l'absence de contrôle des expositions.

## 3 DONNEES EXPERIMENTALES

### - Toxicité aiguë

Selon les études, la dose létale 50 (DL<sub>50</sub>) obtenue chez le rat par administration orale est comprise entre 91 et 132 mg/kg p.c.

### - Neurotoxicité

Une induction de tremblements et une hyperexcitabilité, voire de troubles de la coordination motrice, sont observées chez le rat pour des doses supérieures ou égales à 5 mg/kg p.c./j après exposition aiguë (< 15 jours) et à 0,5 mg/kg p.c./j après exposition subchronique (< 1an) ou chronique (> 1an).

Les doses sans effet néfaste observé (NOAEL<sup>2</sup>) déterminées sont de 1,25 mg/kg p.c. /j après exposition aiguë (exagération de la réponse aux stimuli), 0,26 mg/kg p.c./j après exposition subchronique (tremblements) et de 0,5 mg/kg p.c./j (tremblements).

### - Hépatotoxicité

Un certain nombre d'effets traduisant une atteinte hépatique, notamment une induction enzymatique microsomale, ont été mis en évidence après une exposition orale aiguë pour des doses supérieures ou égales à 10 mg/kg p.c./j et une exposition orale subchronique pour des doses supérieures ou égales à 0,5 mg/kg p.c./j.

<sup>2</sup> NOAEL : No observed adverse effect level

Les NOAEL les plus bas observés sont de 5 mg/kg p.c./j après exposition orale aiguë et de 0,25 mg/kg p.c./j après administration orale subchronique et chronique.

- **Néphrotoxicité**

Pour des doses supérieures ou égales à 0,25 mg/kg p.c./j, en administration subchronique et chronique chez le rat, on observe une atteinte de la fonction rénale se traduisant par la présence d'urée dans le sang, une protéinurie, une augmentation du poids du rein et une glomérulosclérose.

Le NOAEL déterminé chez le rat est de 0,05 mg/kg p.c./j.

**Effets sur la spermatogenèse**

Après l'administration orale subchronique de doses supérieures à 0,5 mg/kg p.c./j, on observe une réduction de la viabilité et de la motilité des spermatozoïdes, une diminution du poids des vésicules séminales et de la prostate, voire une atrophie testiculaire en cas d'exposition des jeunes, ainsi qu'un oestrus persistant chez le rat et les souris femelles avec absence de corps jaunes et réduction de l'hormone lutéinisante (LH) sans retentissement sur la fertilité pour certains auteurs alors que d'autres rapportent une réduction du nombre ou de la taille des portées.

Le NOAEL le plus bas déterminé pour les effets sur la fertilité est de 0,25 mg/kg p.c./j.

- **Effets sur le développement**

Selon les études réalisées chez le rat et chez la souris après une exposition à la chlordécone pendant la gestation, différents effets ont été mis en évidence, notamment une diminution de la taille et de la survie des portées, une diminution du poids des petits à la naissance ainsi que des malformations pour des doses élevées de 10 mg/kg p.c./j administrées entre les 7<sup>ème</sup> et 16<sup>ème</sup> jour de la gestation. En revanche, pour des doses plus faibles (0,26 à 1,87 mg/kg p.c./j) administrées pendant 3 mois à des rats, la chlordécone ne semble pas avoir d'effet sur le nombre et la taille des portées ni sur le poids à la naissance et la viabilité des petits.

Des effets embryo/foetotoxiques ont été observés pour des doses entraînant une materno-toxicité modérée à sévère (les données étant toutefois parcellaires) de sorte que les propriétés tératogènes de la chlordécone restent discutées. Aucun NOAEL ne peut être clairement établi.

Une faible materno-toxicité et une réduction du poids foetal ont été observées à la dose de 2 mg/kg p.c./j administrée par gavage chez le rat du 7<sup>ème</sup> au 16<sup>ème</sup> jour de la gestation. Cette dose a été retenue par plusieurs instances d'évaluation comme la dose la plus faible induisant un effet (LOAEL<sup>3</sup>).

- **Effets génotoxiques et cancérogènes**

Pour des doses très supérieures à la dose maximale tolérable<sup>4</sup>, on observe chez le rat et la souris une augmentation significative de l'incidence des carcinomes hépatocellulaires. En raison de l'absence de pouvoir génotoxique ou mutagène, le

<sup>3</sup> LOAEL : the lowest observed adverse effect level

<sup>4</sup> Dose maximale tolérable : dose qui induit une altération du gain pondéral des animaux traités au cours de l'étude ne dépassant pas 10 % par rapport aux témoins et qui ne provoque pas une mortalité de plus de 50 % des animaux en fin d'étude.

Centre international de recherche sur le cancer a classé la chlordécone en catégorie 2B<sup>5</sup>.

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments considérant que :

- la présence d'effets cancérogènes est limitée au foie chez le rongeur pour des doses hépatotoxiques dépassant la dose maximale tolérable (10 mg/kg p.c./j) et qu'aucun effet génotoxique n'a été mis en évidence ;
- sur l'ensemble des études réalisées, l'effet sur la fonction rénale, observé à la dose de 0,25 mg/kg p.c./j, peut être considéré comme l'effet critique à retenir ; en se fondant sur la dose sans effet néfaste observé (NOAEL) la plus faible de 0,05 mg/kg p.c./j déduite de cette étude et en appliquant un facteur de sécurité conventionnel de 100 rendant compte de la variabilité inter et intra-espèce, une limite tolérable d'exposition répétée pour la chlordécone de 0,0005 mg/kg p.c./j peut être définie ;
- compte tenu des effets observés sur le développement et des effets neurotoxiques, il conviendrait de définir également une limite d'exposition aiguë ; en se fondant sur le NOAEL de 1,25 mg/kg p.c./j (effet neurotoxique basé sur l'exagération de la réponse aux stimuli acoustiques des petits de rat) et en appliquant un facteur de sécurité conventionnel de 100, une limite d'exposition aiguë de 0,01 mg/kg p.c./j peut être retenue ; cette valeur apporte une marge de sécurité de 200 par rapport au LOAEL de 2 mg/kg p.c./j des effets sur le développement (basé sur un retard d'ossification et une diminution du poids de petits à la naissance) ;
- compte tenu des effets possibles sur le développement et du passage de la chlordécone dans le lait maternel observés chez l'animal, la population la plus sensible pourrait être l'enfant en bas âge au regard de cette contamination,

recommande de retenir pour la chlordécone deux références toxicologiques :

- une limite tolérable d'exposition répétée de 0,0005 mg/kg p.c./j, et
- une limite d'exposition aiguë de 0,01 mg/kg p.c./j à ne pas dépasser.

La recommandation de ces deux références toxicologiques a pour seul objectif de permettre un calcul d'évaluation des risques liés à la consommation de denrées contaminées par la chlordécone en Martinique et Guadeloupe, lorsque les données au niveau local seront disponibles et ainsi d'aider à la gestion du problème posé aux Antilles par la rémanence dans les sols de cet antiparasitaire.

**Martin HIRSCH**

<sup>5</sup> Catégorie 2B : L'agent (le mélange) est peut-être cancérogène pour l'Homme. Les circonstances d'exposition donnent lieu à des expositions qui sont peut-être cancérogènes pour l'Homme.

## Bibliographie

Agarwal AK, Mehendale HM. 1984b. Chlordecone potentiation of carbon tetrachloride hepatotoxicity in ovariectomized rats. *Toxicology* 29(4):315-323.

Albertson TE, Joy RM, Stark LG. 1985. Chlorinated hydrocarbon pesticides and amygdaloid kindling. *Neurobehav Toxicol Teratol* 7(3):233-237.

Aldous CN, Chetty CS, Mehendale HM, et al. 1984. Lack of effects of chlordecone on synthesis rates, steady-state levels and metabolites of catecholamines in rat brain. *Neurotoxicology* 5(2):59-65.

Baggett JM, Thureson-Klein A, Klein RL. 1980. Effects of chlordecone on the adrenal medulla of the rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 52:313-322.

Cannon SB, Kimbrough RD. 1979. Short-term chlordecone toxicity in rat including effects on reproduction, pathological organ changes and their reversibility. *Toxicol Appl Pharmacol* 47:469-476.

Cannon SB, Veazey JM, Jackson RS, Burse VW, Hayes C., Straub WE, Landrigan PJ, and Liddle JA. (1978). Epidemic Kepone poisoning in chemical workers. *Am. J. Epidemiol.*, 107: 529-537.

Chang-Tsui YYH, Ho IK. 1979. Effects of Kepone (chlordecone) on synaptosomal g-aminobutyric acid uptake in the mouse. *Neurotoxicology* 1(2):357-367.

Chang-Tsui YYH, Ho IK. 1980. Effect of Kepone (chlordecone) on synaptosomal catecholamine uptake in the mouse. *Neurotoxicology* 1(3):643-651.

Chernoff N, Rogers EH. 1976. Fetal toxicity of Kepone in rats and mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 38:189-194.

Chernoff N, Stevens JT, Rogers EH. 1979b. Perinatal toxicology of mirex administered in the diet: I. Viability, growth, cataractogenicity and tissue levels. *Toxicol Lett* 4:263-268.

Chu I, Villeneuve DC, Valli VE, et al. 1981c. Chronic toxicity of photomirex in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 59:268-278.

Curtis LR, Hoyt D. 1984. Impaired biliary excretion of taurocholate associated with increased biliary tree permeability in mirex- or chlordecone-pretreated rats. *J Pharmacol Exp Ther* 231(3):495-501.

Curtis LR, Mehendale HM. 1979. The effects of Kepone treatment on biliary excretion of xenobiotics in the male rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 47:295-303.

Davis ME, Mehendale HM. 1980. Functional and biochemical correlates of chlordecone exposure and its enhancement of CC14 hepatotoxicity. *Toxicology* 15:91-103.

Desaiah D, Gilliland IK, Ho IK, et al. 1980a. Inhibition of mouse brain synaptosomal ATPases and ouabain binding by chlordecone. *Toxicol Lett* 6:275-285.

Desaiah D. 1980. Comparative effects of chlordecone and mirex on rat cardiac ATPases and binding of [3H]-catecholamines. *J Environ Pathol Toxicol* 4:237-248.

Egle JL Jr, Guzelian PS, Borzelleca JF. 1979. Time course of the acute toxic effects of sublethal doses of chlordecone (Kepone). *Toxicol Appl Pharmacol* 48:533-536.

EPA. 1985e. Status of organic contaminants in Lake Huron: Atmosphere, water, algae, fish, herring gull eggs, and sediment. Washington, DC: U.S. Environmental Protection Agency. NTIS No. PB- 127040/GAR.

EPA. 1986c. Final report on the evaluation of four toxic chemicals in an *in vivo/in vitro* toxicological screen: Acrylamide, chlordecone, cyclophosphamide, and diethylstilbestrol. Research Triangle Park, NC: U.S. Environmental Protection Agency, Health Effects Research Laboratory. EPA-600-1-86-002.

EPA. 1986e. Recommendations for and documentation of biological values for use in risk assessment. Environmental Criteria and Assessment Office, Office of Health and Environmental Assessment, U.S. Environmental Protection Agency. Cincinnati, OH.

Faroon OM, Mehendale HM. 1990. Bromotrichloromethane hepatotoxicity: The role of stimulated hepatocellular regeneration in recovery: Biochemical and histopathological studies in control and chlordecone pretreated male rats. *Toxicol Pathol* 18(14):667-77.

Fujimori K, Benet H, Mehendale HM, et al. 1982a. Comparison of brain discrete area distributions of chlordecone and mirex in the mouse. *Neurotoxicology* 3(2):125-129.

Fujimori K, Ho IK, Mehendale HM, et al. 1983. Comparative toxicology of mirex, photomirex and chlordecone after oral administration to the mouse. *Environ Toxicol Chem* 2(1):49-60.

Fujimori K, Nabeshima T, Ho IK, et al. 1982b. Effect of oral administration of chlordecone and mirex on brain biogenic amines in mice. *Neurotoxicology* 3(2): 143-148.

Gaines TB. 1969. Acute toxicity of pesticides. *Toxicol Appl Pharmacol* 14:515-534.

Galloway SM, Armstrong MJ, Reuben C, 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.

Glende EA Jr, Lee PY. 1985. Isopropanol and chlordecone potentiation of carbon tetrachloride liver injury: Retention of potentiating action in hepatocyte suspensions prepared from rats given isopropanol or chlordecone. *Exp Mol Pathol* 42(2):167-174.

Good EE, Ware GW, Miller DF. 1965. Effects of insecticides on reproduction in the laboratory mouse: I. Kepone. *J Econ Entomol* 58:754-757.

Hoskins B, Ho IK. 1982. Chlordecone-induced alterations in content and subcellular distribution of calcium in mouse brain. *J Toxicol Environ Health* 9:535-544.

Huang TP, Ho IK, Mehendale HM. 1980. Assessment of neurotoxicity induced by oral administration of chlordecone (Kepone ) in the mouse. *Neurotoxicology* 2:113-124.

Huber JJ. 1965. Some physiological effects of the insecticide Kepone in the laboratory mouse. *Toxicol Appl Pharmacol* 7:516-524.

Ikegwonu FI, Mehendale HM. 1991. Biochemical assessment of the genotoxicity of the *in vitro* interaction between chlordecone and carbon tetrachloride in rat hepatocytes. *J Appl Toxicol* 11(4):303-310.

International Programme on Chemical Safety – OMS. EHC n° 43, 1984. Chlordecone.

Jordan JE, Grice T, Mishra SK, et al. 1981. Acute chlordecone toxicity in rats: A relationship between tremor and ATPase activities. *Neurotoxicology* 2:355-364.

Kavlock RJ, Chernoff N, Rogers EH. 1985. The effect of acute maternal toxicity on fetal development in the mouse. *Teratogenesis Carcinog Mutagen* 5(1):3-13.

Kitchin KT, Brown JL. 1989. Biochemical studies of promoters of carcinogenesis in rat liver. *Teratog Carcinog Mutagen* 9(5):273-285.

Klingensmith JS, Mehendale HM. 1982a. Chlordecone-induced fat depletion in the male rat. *J Toxicol Environ Health* 10:121-129.

Klingensmith JS, Mehendale HM. 1982b. Potentiation of CC14 lethality by chlordecone. *Toxicol Lett* 11(1-2):149-154.

Larson PS, Egle JL Jr, Hennigar CR, et al. 1979b. Acute, subchronic, and chronic toxicity of chlordecone. *Toxicol Appl Pharmacol* 48:29-41.

Linder RE, Scotti TM, McElroy WK, et al. 1983. Spermotoxicity and tissue accumulation of chlordecone (Kepone) in male rats. *J Toxicol Environ Health* 12:183-192.

Mehendale HM, Ho IK, Desai D. 1978a. Mirex-induced interference of energy metabolism and hepatobiliary dysfunction. *Fed Proc Fed Am Soc Exp Biol* 37(3):299.

Mehendale HM. 1977b. Effect of preexposure to Kepone on the biliary excretion of imipramine and sulfobromophthalein. *Toxicol Appl Pharmacol* 40:247-259.

Mehendale HM. 1981a. Chlordecone-induced hepatic dysfunction. *J Toxicol Environ Health* 8:743-755.

Mehendale HM. 1981b. Onset and recovery from chlordecone- and mirex-induced hepatobiliary dysfunction. *Toxicol Appl Pharmacol* 58(1):132-139.

Mehendale HM. 1989a. Amplification of hepatotoxicity and lethality of carbon tetrachloride and trichloromethane by chlordecone. *Rev Biochem Toxicol* 10:91-138.

Mishra SK, Koury M, Desai D. 1980. Inhibition of calcium ATPase activity in rat brain and muscle by chlordecone. *Bull Environ Contam Toxicol* 25:262-268.

Mortelmans K, Haworth S, Lawlor T, et al. 1986. Salmonella mutagenicity tests: II. Results from the testing of 270 chemicals. *Environ Mutagen* 8(Suppl. 7):1-119.

NCI. 1976. Report on carcinogenesis bioassay of technical grade chlordecone (Kepone). Washington, DC: U.S. Government Printing Office, Carcinogenesis Program, Division of Cancer Cause and Prevention.

Plaa GL, Caille G, Vezina M, et al. 1987. Chloroform interaction with chlordecone and mirex: Correlation between biochemical and histological indexes of toxicity and quantitative tissue levels. *Fundam Appl Toxicol* 9: 198-207.

Pryor GT, Uyeno ET, Tilson HA, et al. 1983. Assessment of chemicals using a battery of neurobehavioral tests: A comparative study. *Neurobehav Toxicol Teratol* 5(1):91-117.

Smialowicz RJ, Luebka RW, Riddle MM, et al. 1985. Evaluation of the immunotoxic potential of chlordecone with comparison to cyclophosphamide. *J Toxicol Environ Health* 15:561-574.

Squibb RE, Tilson HA. 1982a. Effects of gestational and perinatal exposure to chlordecone (Kepone) on the neurobehavioral development of Fischer-344 rats. *Neurotoxicology* 3(2):17-26.

Squibb RE, Tilson HA. 1982b. Neurobehavioral changes in adult Fischer-344 rats exposed to dietary levels of chlordecone (Kepone): A 90-day chronic dosing study. *Neurotoxicology* 3(2):59-65.

Swartz WJ, Schutzmann RL. 1986. Reaction of the mouse liver to Kepone exposure. *Bull Environ Contam Toxicol* 37(2):169-174.