



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE

FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2018

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

Revue systématique de l'impact du chlordécone sur la santé humaine aux Antilles françaises

Présentée et soutenue publiquement le 7 Février à 18 heures

Au Pôle Formation

Par **MAUDOUIT Margaux**

JURY

Président :

Madame le Professeur Sophie Fantoni-Quinton

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Christophe Berkhout

Madame le Docteur Catherine Nisse

Monsieur le Docteur Luc Multigner

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur Michaël Rochoy

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

AESA	Autorité Européenne de Sécurité des Aliments
AFSSA	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments
AFSSET	Agence Française de Sécurité Sanitaire de l'environnement et du Travail
AJMT	Apport journalier maximal théorique
ANSES	Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail
CDC	Center for Disease Control
CGPES	Comité Guadeloupéen de Prévention et d'Éducation Sanitaire
CIRAD	Centre de Coopération Internationale en Recherche Agronomique pour le Développement
CIRC	Centre International de Recherche sur le Cancer
CIRE	Cellule Interrégionale d'Épidémiologie
DAAF	Direction de l'Alimentation de l'Agriculture et de la Forêt
DDE	p'-dichlorodiphényl dichloroéthène
DJA	Dose journalière admissible
DJE	Dose journalière d'exposition
DJT	Dose journalière tolérable
DSDE	Direction de la santé et du développement social
EPA	Environmental Protection Agency
FREDON	Fédération Régionale de Défense contre les Organismes Nuisibles
GEP	Groupe d'Étude Prospective comprend AFSSA, CIRAD et l'INRA
HAS	Haute Autorité de Santé
Ifremer	Institut Français de Recherche pour l'exploitation de la mer
INPES	Institut National de Prévention et d'Éducation pour la Santé

INRA	Institut National de Recherche Agronomique
INSERM	Institut National de la Santé et de la Recherche Médical
INVS	Institut de Veille Sanitaire
IPRAM	Institut Pole de Recherche Agro-Environnementale de la Martinique
IRFA	Institut de Recherche sur les fruits et les Agrumes
LDA	Laboratoire Départemental d'Analyse
LDD	Limite de détection analytique
LMR	Limite maximale des Résidus
LSPC	Life Science Products Compagny
NIOSH	National Institute for Occupational Safety and Health
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ORP	Observatoire des Résidus de Pesticides
PCB-153	polychlorobiphényle non apparenté aux dioxines 153
PNSE	Plan National Santé Environnement
POP	Produits Polluants Organiques
SAU	Surface Agricole Utile
VTR	Valeur Toxique de Référence

Table des matières

Résumé	1
Introduction.....	3
Matériels et méthodes	6
Résultats.....	7
Discussion	20
Conclusion	29
Références bibliographiques	30
Annexes	37

Résumé

Introduction : Le chlordécone est un insecticide organochloré utilisé de 1973 à 1993 pour lutter contre un parasite attaquant les bananeraies aux Antilles françaises. Plusieurs publications ont mis en évidence les effets néfastes du chlordécone sur l'espèce humaine et animale. Des études récentes entreprises principalement en Guadeloupe cherchaient à mettre en évidence les possibles conséquences sanitaires à long terme du chlordécone, qui contamine encore les sols Antillais. L'objectif de cette revue de littérature est d'actualiser et de centraliser ces derniers résultats.

Matériel et méthode : Nous avons cherché le mot clé « chlordécone » sur différentes bases de données scientifiques : MEDLINE, ISI Web of Knowledge, Google Scholar, EM Premium. Nous avons enrichi notre recherche avec les références au premier degré, les articles liés sur PubMed et la littérature grise issue des documents de l'unité INSERM U1085 — Institut de recherche en santé, environnement et travail.

Résultats : Parmi les 192 articles analysés, 12 répondaient à l'impact du chlordécone sur la santé des Hommes aux Antilles françaises. Ces études ont montré une association entre exposition au chlordécone et un risque augmenté de prématurité, diminution du poids de naissance (notamment lorsque la mère a pris du poids de façon excessive durant la grossesse), variations des concentrations circulantes en certaines hormones thyroïdiennes après exposition pré-natale chez les garçons et post-natale chez les filles, diminution d'acquisitions cognitives et motrices fines, diminution de l'IMC en cas d'exposition post-natale et une augmentation en cas d'exposition pré-natale. L'exposition au chlordécone était associée à une survenue plus faible d'hypertension gravidique. L'exposition était associée positivement à une augmentation du risque de cancer de prostate, notamment chez ceux ayant des antécédents familiaux de cancer de la prostate.

Conclusion : Si les effets d'une exposition aiguë ou chronique au chlordécone à des doses élevées sont bien décrits (syndrome Kepone Shake lors de l'accident d'Hopewell), les effets à des doses environnementales se précisent même si elles restent difficiles à cerner.

Introduction

Chlordécone : commercialisation et effets indésirables

Le chlordécone est un produit phytosanitaire appartenant à la famille des insecticides organochlorés. Ses propriétés physico-chimiques en font un produit d'une rémanence exceptionnellement longue dans l'environnement (annexe 1) [1][2]. Il fut découvert en 1951, breveté en 1952 et commercialisé à partir de 1958 sous les noms de KEPONE[®] et de GC-1189[®] (société *Allied Chemical*), puis sous le nom de CURLONE[®] après son interdiction de production aux États-Unis en 1976 (société Lagerrique) (annexe 2) [3][4]. Après une exposition aiguë humaine ou chronique (jusqu'à plusieurs années) du chlordécone à des doses élevées dans une usine de production à Hopewell, l'insecticide fut interdit de production et d'utilisation aux États-Unis en 1976 (annexe 3) [5]. Les personnes les plus exposées au chlordécone (ouvriers) souffraient du syndrome *Kepone Shake* à partir d'un taux sanguin de 1 mg/l : tremblements prédominant aux membres supérieurs, nervosité, amnésie antérograde. Pour les personnes les plus affectées, un traitement à base de cholestyramine permet d'accélérer l'élimination du chlordécone (dont la demi-vie est de l'ordre de 4 à 6 mois) [6][7].

Après cet incident de 1976, de nouvelles données expérimentales ont permis de mettre en évidence d'autres effets indésirables chez l'animal, notamment cancérigènes : le chlordécone est ainsi classé au niveau du groupe 2B (agent cancérogène possible pour l'Homme) au niveau de la classification du Centre international de recherche sur le cancer (CIRC).

D'autres effets indésirables du chlordécone ont également été mis en évidence : altération des spermatozoïdes, hépatomégalie, atteinte musculaire, asthénie [5][8][9]. Dans la classification du système général harmonisé de classification et d'étiquetage des produits chimiques (SGH), il est considéré comme toxique, sensibilisant, reprotoxique, mutagène, cancérigène et dangereux pour l'environnement.

Depuis 2005, il est inscrit sur la liste des Produits Polluants Organiques (POP) dont les critères furent décidés durant la convention de Stockholm. Il ne peut plus être produit, importé ou exporté [1][3][10].

Le chlordécone aux Antilles

Aux Antilles, le chlordécone fut largement utilisé pour lutter contre le charançon noir du bananier ; insecte considéré comme un véritable fléau dans ces îles où la culture bananière représente une part économique importante. L'insecticide organochloré fut autorisé provisoirement de 1972 à 1976, homologué en 1981 puis interdit en 1990. Malgré tout, une dérogation ministérielle permit l'utilisation des stocks jusqu'au 30 septembre 1993 [1][11].

La pollution du territoire antillais français fut progressivement découverte. En 1977, la publication de Snergaroff dévoilait une contamination des sols et des rivières environnant les bananeraies par les pesticides organochlorés [12] ; en 1978, le rapport Kermarrec notait la bioaccumulation d'organochlorées dans l'environnement Guadeloupéen [13]. En 1999, l'ampleur de la contamination était mieux connue et répertoriée par les autorités sanitaires compétentes [14] ; néanmoins, trois ans plus tard, plus de 10 tonnes de chlordécone étaient saisies par les autorités.

Cette contamination est prévue pour une longue période en raison de l'importante rémanence du produit : 10 ans après l'interdiction, des concentrations dépassant d'un facteur 100 le seuil limite de 1 mg/l étaient encore mises en évidence dans une rivière côtoyant un terrain bananier [14] (annexe 4).

Le chlordécone reste également très présent dans l'alimentation actuelle. Une étude a été réalisée auprès de 191 femmes enceintes : elles ont répondu à un questionnaire standardisé en renseignant leurs caractéristiques socio-démographiques, leurs antécédents et leur alimentation. Le but était d'identifier les principaux aliments pourvoyeurs de chlordécone et également de vérifier si l'estimation de l'exposition au chlordécone, créée et basée sur le calcul alimentaire et la dose journalière était cohérente (annexe 6). Parmi ces 191 femmes, 146 (76 %) présentaient un taux de chlordécone moyen de 0,86 ng/mL (LOD 13,2) [15]. L'apport alimentaire moyen de chlordécone par habitant était estimé à 3,3 mg / jour (minimum 0,1 et maximum 22,2 mg/jour). Les taux sanguins de chlordécone étaient significativement corrélés avec l'exposition alimentaire estimée à partir des modèles empiriques de poids ($r = 0,47$, $p < 0,0001$) et, dans une moindre mesure, avec l'ingestion de chlordécone estimée à partir des données de consommation alimentaire et de contamination alimentaire ($r = 0,20$, $p = 0,007$). Les principaux aliments contributeurs de chlordécone alimentaire étaient les poissons et les crustacés (40 %), les légumes racines (30 %), et les cucurbitacées (10 %) [15].

Devant cette catastrophe écologique, le gouvernement a mis en place depuis 2008 des plans nationaux « chlordécone » reconduits jusqu'en 2020. Ces plans s'articulent en plusieurs niveaux (annexe 5) :

- *scientifique* : déterminer de façon précise l'ampleur de la pollution territoriale, animale, végétale et marine via les offices territoriales locales et les institutions de santé [4][16][17] ;
- *épidémiologique* : déterminer l'exposition humaine au chlordécone avec notamment de grandes enquêtes alimentaires (CALBAS ET ESCAL, étude Sapotille), qui ont permis de connaître les aliments les plus contaminés et déterminer des valeurs toxiques de référence, ainsi que les doses journalières admissibles [18][19][20] (annexe 6).
- *administrative et judiciaire* : mettre en place des actions de préventions locales, des réglementations des cultures sur sols pollués et contrôler les denrées alimentaires (jardin JAFA) [16][20].

Plusieurs études ont récemment été réalisées afin de connaître les répercussions organiques secondaires à une exposition au chlordécone sur le territoire guadeloupéen : lien avec le cancer de la prostate (étude karuprostate [21]), lien avec des troubles de la grossesse ou du développement psychomoteur des enfants guadeloupéens [22] [23].

Ces études restent récentes et rares, pour un problème mal connu en France métropolitaine. Notre objectif était de réaliser une revue de littérature des conséquences sanitaires de l'exposition au chlordécone en Guadeloupe.

Matériels et méthodes

Nous avons réalisé une revue narrative de la littérature sur le retentissement sanitaire du chlordécone en Guadeloupe.

Les bases de données MEDLINE (PubMed) et ISI Web Of Knowledge (Web Of Science) ont été interrogées en utilisant le mot-clé : « chlordécone ». Une recherche complémentaire a été effectuée sur Google Scholar et EM-premium. Les références bibliographiques au premier degré ont été analysées, ainsi que les articles liés sur PubMed.

Tous les articles, de l'ouverture de la base jusqu'en juillet 2017, ont été sélectionnés sans exclusion sur leur design (ouvert ou en double-aveugle, randomisé ou non, contrôlé ou non).

Afin de limiter les biais de publication, nous avons également étudié de la « littérature grise » proposée par le Docteur Luc Multigner (INSERM U1085 — Institut de recherche en santé, environnement et travail, Université Rennes 1) : résultats d'études, documents de travail, diaporamas, rapports officiels.

Nous avons inclus les études traitant des conséquences sanitaires du chlordécone chez les humains.

Nous avons exclu les sources qui concernaient la partie chimique, environnementale, qui concernaient plusieurs pesticides sans différenciation ou qui étaient relativement peu précis sur les effets du chlordécone en lui-même. Les publications restantes ont été analysées.

Nous avons notamment relevé l'année de publication, le type d'étude, le type de population, le nombre de patients analysés et les résultats de ces études.

Résultats

Nous avons analysé 182 publications sur le sujet du chlordécone après exclusion des doublons. Trente-et-une correspondaient à l'objectif de notre étude (**figure 1**).

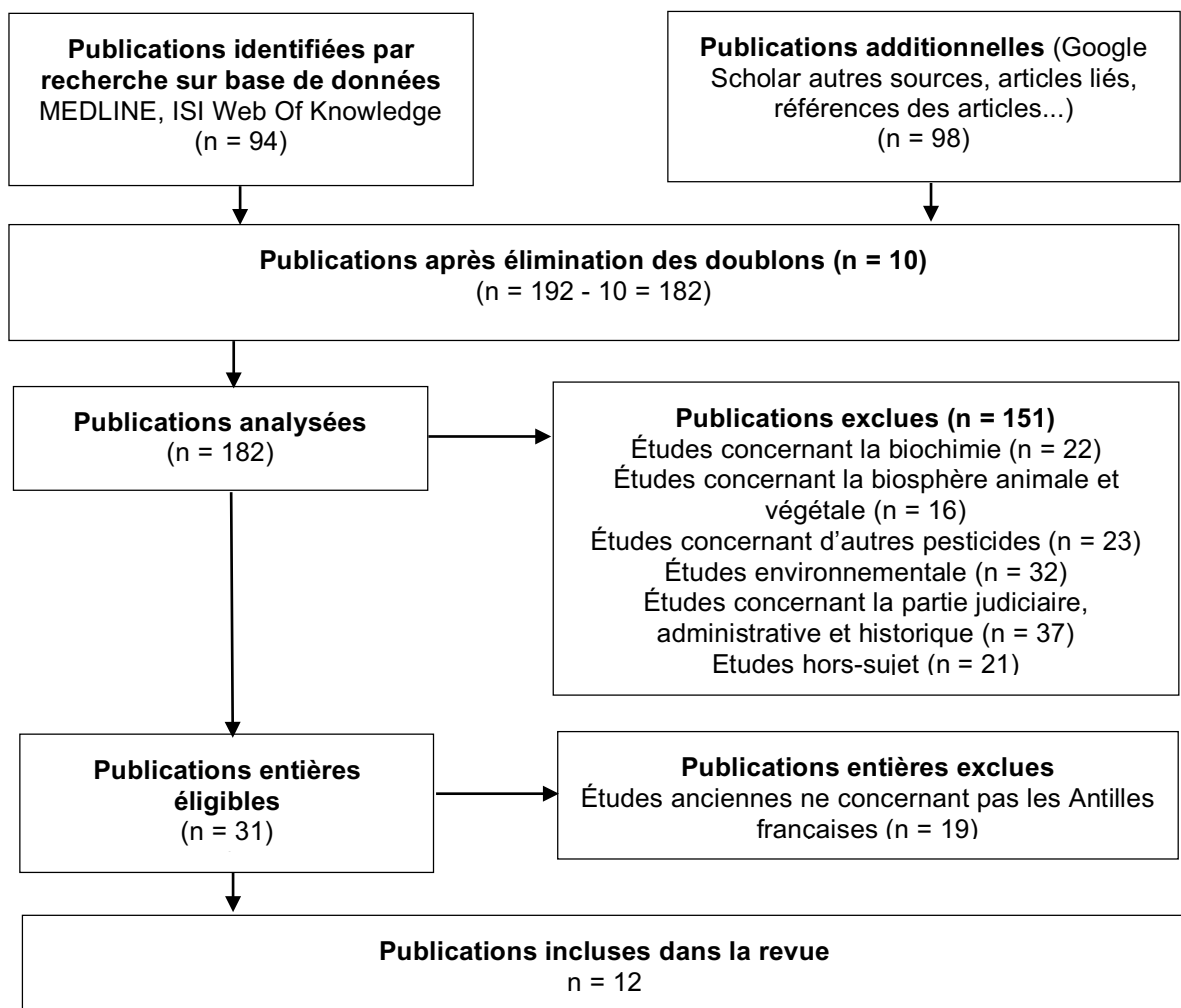


Figure 1 : Diagramme de flux des études concernant les effets du chlordécone sur les Hommes aux Antilles françaises.

Le tableau 1 résume les principaux résultats de ces publications incluses.

Étude / Années de déroulement de l'étude	Réf.	Type d'étude	Thème	Patients	Résultats principaux
Multigner L, Kadhel P / 1998	24	Transversale	Fertilité d'hommes	100 hommes	Taux de chlordécone légèrement plus important chez les hommes travaillant en bananerais (6,3 µg/l versus 5,5 µg/dl, p < 0,05). Pas de corrélation entre les concentrations plasmatiques en chlordécone et les paramètres quantitatifs et qualitatifs du sperme.
Multigner L, Khadhel / 1999	25	Transversale Travailleurs du secteur agricole bananier vs travailleurs du secteur non agricole	Fertilité d'hommes et de rats exposés en bananerais vs fertilité hommes et rats non exposés en bananerais	87 hommes (42 exposés, 45 non exposés) 41 rats (21 exposés, 20 non exposés)	Diminution de la fertilité des rats en zone bananière. Pas de modification de la fertilité des hommes travailleurs du secteur agricole bananier.
Saunders L, Kadhel P / 2014 (décembre 2004 à décembre 2007)	26	Étude cas témoin nichée au sein d'une cohorte	Lien entre chlordécone et complications gravidiques	779 femmes	Diminution du risque de survenue d'hypertension gravidique (OR = 0,4 ; IC95 % [0, 2-0, 6] pour le 4^{ème} quartile d'exposition maternelle au chlordécone). Pas de lien significatif entre l'exposition maternelle au chlordécone et survenue de pré-éclampsie (OR = 1,0 ; IC95% [0,3 – 3,1] pour le 4^{ème} quartile d'exposition) et de diabète

				gestationnel (OR = 0,7 ; IC95% [0,3 – 1,5] pour le 4 ^{ème} quartile d'exposition)
Khadel P, Monfort C / 2014 27	Étude cas-témoin nichée au sein d'une cohorte	Lien entre chlordécone et naissance prématuré	818 femmes. 115 bébés nés prématurément	Association entre exposition maternelle au chlordécone et risque de naissance prématurée (HR 1,60 ; IC95% [1,1 - 2,3])
Dallaire R, Muckle G / 2012 22 (décembre 2004 à décembre 2007)	Étude de cohorte (prospective longitudinale)	Lien entre chlordécone et le développement des enfants à 7 mois	153 enfants	L'exposition prénatale est associée avec un effet-dose à une diminution du score de préférence pour la nouveauté évalué par le test de Fagan (β -0.19 ; IC95% [-0,35 – -0,03]), et un score faible sur l'échelle de développement de la motricité fine évaluée par le test de Brunet-Lezine révisé (OR = 1,26 ; IC95% [1,09 - 1,47]).
				L'exposition post-natale par l'alimentation est associée à une diminution du score de préférence pour la nouveauté (β -0,14 ; IC95% [-0,29 – -0,01]). L'exposition post-natale par l'allaitement maternel n'était pas associée à une diminution du score de préférence pour la nouveauté.
Boucher O, Simard MN / 2013 (décembre 2004 à décembre 2007)	Étude de cohorte (prospective longitudinale)	Lien entre chlordécone et le développement des enfants à 18 mois	141 enfants	L'exposition pré-natale diminuait les scores évaluant la motricité fine chez les garçons (β -0,32, $p = 0,003$). Il n'y avait pas d'association chez les filles.

Cordier S, Bouquet E, 28 Warembourg C / 2015	Étude prospective longitudinale	Lien entre exposition périnatal au chlordécone sur le système thyroïdien et ses conséquences sur le développement pédiatrique	111 enfants (mesure hormones thyroïdiennes à 3 mois) 75 enfants (évaluation développement à 18 mois)	Il n'y avait pas d'association entre l'exposition post-natale et la motricité fine (score AVQ). L'exposition prénatale au chlordécone était associée à une augmentation de la TSH chez les garçons (RR = 1,89, p < 0,0006). L'exposition post-natale était associée à une augmentation puis stabilisation de TSH chez les filles, une diminution de la T3 dans les deux sexes (RR = 0,93) et la T4 chez les filles (RR = 0,89, p < 0,03).
Costet N, David H ,Khadel 29 P/ 2015 (décembre 2004 à décembre 2007)	Étude de cohorte (prospective longitudinale)	Lien entre exposition au chlordécone et croissance pédiatrique (évaluée à 3, 8 et 18 mois)	222 enfants (mesure chlordécone) 182 enfants suivis à 3 mois 165 enfants suivis à 8 mois 167 enfants à 18 mois	Il n'y avait pas d'effet de l'exposition post-natale sur la motricité fine (score AVQ). Chez les enfants l'exposition post natale via le lait maternel ou via la nourriture associe une plus faible croissance pondérale à 7 et 18 mois.
				L'exposition pré-natale au chlordécone était associée à une augmentation de l'IMC chez les garçons à 3 mois et chez les filles à 8 et 18 mois. L'exposition post-natale était associée à une diminution du poids, de la taille et de l'IMC à 3, 8 et 18

					mois.
					Les analyses longitudinales ne montraient pas d'association entre l'exposition prénatale et les courbes de poids ou de taille
Hervé D, Costet N, Kadhel P / 2016	30 Étude de cohorte (prospective longitudinale)	Lien l'exposition pré-natale au chlordécone et le poids de naissance en fonction de la prise de poids gestationnel des mères	593 mères / enfants inclus		Le chlordécone est associé à un poids de naissance plus faible (-163g ; IC95% [-314 – -13]), surtout chez les mères ayant pris du poids de façon excessive durant la grossesse. Pas d'association significative entre l'exposition prénatale au chlordécone et le poids de naissance.
Multigner L, Ndong JR, Giusti A. / 2010 (2004 à 2007)	21 Étude cas-témoins	Lien entre exposition au chlordécone et survenue cancer de prostate	623 cas 671 témoins		Le chlordécone est associé à une augmentation du risque de cancer de prostate pour des taux sanguins dépassant 1 µg/L (OR = 1,77 ; IC95% [1,21 - 2,58]), notamment chez les patients ayant des antécédents familiaux de cancer de la prostate ou ayant résidé plus d'un an en pays occidental (p d'interaction < 0,001).
Emeville E, Giusti A, Coumoul X / 2015	31 Étude cas-témoins	Lien entre exposition à des polluants en particulier le DDE , les PCB-153 et entre autre le chlordécone	709 cas 723 témoins		Le DDE est associé à une augmentation du risque de cancer de prostate (OR) = 1,53; IC à 95%: 1,02, 2,30 pour le quintile d'exposition le plus élevé ou le plus faible Le PCB-153 était associé de façon négative (OR = 0,30, IC à 95%: 0,19,

0,47 pour le quintile le plus élevé ou le plus faible).

Confirmation de l'association positive entre exposition avec le chlordécone et le risque de survenue de cancer de prostate (OR 1,65, IC à 95% 1,09, 2,48, pour le quintile d'exposition le plus élevé) et après ajustement aux facteurs de confusion PCB-153 et DDE

Réf. : référence ; OR : Odds Ratio ; HR : Hazard Ratio ; IC95% : Intervalle de confiance à 95 %

Retentissement sur la fertilité

Deux études ont traité du lien entre le chlordécone et la fertilité masculine [24][25].

En 1998 a été mise en place en Guadeloupe une étude transversale qui s'est déroulée entre 1999 et 2001 destinée à étudier les conséquences sur la fertilité de l'exposition à des pesticides employés à cette période en culture bananière (essentiellement des pesticides organophosphorés). Des hommes salariés dans le secteur agricole bananier (groupe exposé) ont été comparés à des hommes salariés travaillant dans le secteur non-agricole. La fertilité a été estimée moyennant les paramètres qualitatifs et quantitatifs du sperme (volume séminal, concentration, nombre total par éjaculat, morphologie et motilité des spermatozoïdes) ainsi que le dosage d'hormones circulantes de la reproduction (FSH, LH, inhibine B, testostérone totale, œstradiol). Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes exposés et non exposés pour ce qui est des paramètres sperme et les concentrations en hormones de la reproduction. Dans un deuxième temps, le chlordécone a été dosé dans le sang. Le chlordécone a été détecté chez 88 % des hommes (limite de détection ou LD à 1 µg/L) ; son taux sanguin était légèrement plus élevé chez les hommes travaillant au sein des bananeraies (médiane à 6,3 µg/l versus 5,5 µg/dl chez les hommes ne travaillant pas en secteur agricoles, $p < 0,05$). Cette différence peut être expliquée par le fait que certains des travailleurs du secteur bananier ont été amenés à utiliser le chlordécone avant 1993 (date de sa dernière utilisation). Les concentrations sanguines en chlordécone ont été ensuite corrélées avec les différents paramètres du sperme et les hormones de la reproduction mentionnés ci-dessus et aucune association n'a été retrouvée. Notons que la concentration maximale en chlordécone était de 100 µg/L. Cette étude confirme les observations de Hopewell où les modifications spermatiques ont été constatées qu'à partir d'une concentration sanguine en chlordécone supérieure à 1 mg/L. Ces effets étant réversibles en fonction d'une décroissance de l'exposition, on ne peut écarter que lors des années où le chlordécone fut employé en bananeraies, des atteintes de la fertilité puisse s'être produites, mais sans information disponible à cette période.

Retentissement physique materno-fœtal

Conséquences sur les pathologies de la grossesse

Deux études ont traité des conséquences du chlordécone sur la grossesse.

Une étude de cohorte prospective mère-enfant de grande ampleur a été réalisée en Guadeloupe de 2004 à 2007 chez 1068 femmes. Après l'accouchement, les informations

médicales concernant l'évolution de chaque grossesse ainsi qu'un échantillon du sang maternel étaient collectées. Les complications gestationnelles telles que l'hypertension gravidique, la pré-éclampsie et le diabète gestationnel ainsi que le risque de prématurité ont été étudiées [26].

Il existait un risque plus faible d'hypertension gravidique avec une exposition maternelle plus élevée au chlordécone (OR = 0,2 ; IC95% [0,1 – 0,5] et OR = 0,3 ; IC95% [0,2 – 0,6] respectivement pour les 3^{ème} et 4^{ème} quartiles d'exposition, c'est-à-dire avec les concentrations sanguines les plus élevées). Si on analyse la chlordéconémie comme variable continue le risque était également plus faible de déclencher une hypertension gravidique (OR = 0,4 ; IC95 % [0,2-0,6]).

Il n'existait pas de lien significatif statistique entre l'exposition au chlordécone et le risque de diabète gestationnel (OR = 1,1 ; IC95% [0,6 – 2,2], OR = 0,5 ; IC95% [0,2 – 1,1] et OR = 0,7 ; IC95% [0,3 – 1,5] respectivement pour les deuxième, troisième et quatrième quartiles d'exposition). Il n'existait pas davantage de lien significatif avec la survenue de pré-éclampsie (OR = 1,21 ; IC95% [0,3 – 2,8], OR = 1,2 ; IC95% [0,4 – 3,4] et OR = 1,0 ; IC95% [0,3 – 3,1] respectivement pour les deuxième, troisième et quatrième quartiles d'exposition) [26].

Dans une autre étude, le lien entre exposition maternelle au chlordécone et durée de la grossesse a été étudié, afin de connaître l'association du pesticide avec les naissances prématurées (considérés comme naissance avant 37 semaines). Lorsque le chlordécone a été analysée en variable continue, le rapport de risque (HR) pour la naissance prématurée était de 1,60 ; IC95% [1,1 - 2,3]. L'analyse en quintiles a montré que le risque de prématurité était significativement élevé pour les quatrième et cinquième quintiles d'exposition au chlordécone (HR = 3,1 ; IC95% [1,6 – 6,0] et 2,2 ; IC95% [1,1 – 4,5] respectivement) [27].

Conséquences sur le développement pédiatrique

Cinq études ont traité des conséquences du chlordécone sur le développement pédiatrique.

La deuxième partie de l'étude Timoun [22][23] s'attachait à étudier les conséquences post-natales de l'exposition au chlordécone : 324 enfants nés à terme d'une grossesse normale et sans retard de croissance intra-utérin ont été inclus dans un suivi spécifique de la naissance à 18 mois.

Leur développement a été évalué à 3, 7 et 18 mois et analysé en fonction de :

- l'exposition prénatale au chlordécone déterminée par son taux dans le cordon ombilical lors de la délivrance (détecté avec une LD de 0,06 µg/l dans 56 % des

échantillons, avec un taux médian de 0,25 µg/L).

- l'exposition post-natale au chlordécone, déterminée par son taux dans le lait maternel à 3 mois (détecté avec le même seuil de détection dans 77 % des cas, avec un taux médian de 0,10 µg/l) et par la consommation d'aliments par les nourrissons susceptibles d'être contaminée par le pesticide, en se basant sur les estimations déterminées par l'AFSAA (annexe 6) [15].

A 7 mois, 153 nourrissons ont bénéficié d'une évaluation de leurs fonctions cognitives, visuelles et motrices. L'exposition prénatale au chlordécone était associée à une diminution du score de préférence pour la nouveauté, évaluée par le test de Fagan (β -0.19 ; IC95% [-0,35 – -0,03], $p = 0,022$, avec une relation dose-effet et un p de tendance à 0,02) et un score faible sur l'échelle de développement de la motricité fine évalué par le test de Brunet-Lezine révisé (OR = 1,26 ; IC95% [1,09 - 1,47]). L'exposition post-natale au chlordécone par l'alimentation était associée à une réduction de la vitesse des acquisitions de la mémoire visuelle, et à une diminution de la préférence pour la nouveauté (β -0,14 ; IC95% [-0,29 – -0,01]). En revanche, l'exposition post-natale par l'allaitement maternel n'était associée à aucune modification du développement psychomoteur [22].

A 18 mois, le développement psychomoteur de 141 nourrissons a été étudié par le test ASQ (Ages and Stages Questionnaires) permettant d'évaluer 5 domaines de développement : communication, motricité fine, motricité globale, résolution des problèmes et aptitudes sociales et émotionnelles. Les expositions pré et post-natale restaient semblables à celles prises en compte à 7 mois, sauf celles liées à l'allaitement (ajustée en tenant compte de la durée de l'allaitement). L'exposition pré-natale était associée à une diminution des scores évaluant la motricité fine chez les garçons (β -0,32, $p = 0,003$). Aucune modification des scores n'était notée avec l'exposition post-natale, par l'alimentation ou l'allaitement [23].

Une autre étude parue en 2015 étudiait les conséquences de l'exposition au pesticide sur le système thyroïdien chez un échantillon d'enfants de la cohorte Timoun à l'âge de 3 mois et des possibles conséquences sur leur développement neurocomportemental (les hormones thyroïdiennes étant indispensables au développement neurologique dans l'enfance) [28].

L'évaluation de l'exposition au chlordécone restait semblable à ceux décrits ci-dessus (échantillon de lait maternel et taux de pesticide dans le cordon ombilical). Les hormones thyroïdiennes étaient mesurées à 3 mois et les enfants étaient évalués à 18 mois par le test ASQ. Le chlordécone était retrouvé dans 59 % des échantillons de sang du cordon et dans 71 % des échantillons de lait maternel. Le taux de TSH, T4 et T3 dosées à 3 mois était dans la norme

attendue à cet âge. Néanmoins, dans les sous-groupes ayant une exposition prénatale au chlordécone, la TSH était plus élevée chez les garçons pour le deuxième ($p = 0,006$) et troisième tercile d'exposition ($p = 0,04$) de 89 et 61 % respectivement .

La T3 était diminuée de 7 % dans les deux sexes en cas d'exposition post-natale au chlordécone, en particulier dans la catégorie intermédiaire (taux de chlordécone compris en 0,5 - 0,9 g/l) ($p < 0,03$). La T4 était diminuée de 11 % en moyenne chez les filles en cas d'exposition post-natale ($p < 0,03$) [28].

Une TSH sérique haute à 3 mois était associée à un meilleur score ASQ à 18 mois ; cette association n'expliquait pas celle décrite plus haut (exposition prénatale au chlordécone et diminution du score ASQ au niveau moteur chez les garçons) [28].

Une étude parue en 2015 dans le cadre de la cohorte Timoun a permis d'étudier le lien entre l'exposition pré et postale au chlordécone et l'impact sur la croissance d'un échantillon d'enfant. Les mesures anthropométriques ont été prises à 3, 7 et 18 mois et reportées dans les courbes de croissance de référence. L'impact de l'exposition au chlordécone sur les courbes de croissance ont été directement mesurées via un modèle non linéaire ajusté. Le poids, la taille et l'IMC étaient également analysés directement par rapport à l'exposition [29].

Le chlordécone était détecté dans 59 % des échantillons de sang de cordon. Le poids moyen de naissance retrouvé était de 3270 g et la taille de 49.4 cm. Les analyses longitudinales montraient que l'exposition prénatale n'influait pas sur les courbes de poids et de taille [29].

A trois mois, 153 enfants (69 %) étaient encore allaités, et parmi eux 49 % avaient une exposition moyenne et 32 % une haute exposition ($> 1,10 \mu\text{g/L}$) via le lait maternel. L'apport médian quotidien moyen via la nourriture était de $0,03 \mu\text{g/kg/jour}$ à 7 mois et de $0,02 \mu\text{g/kg/jour}$ à 18 mois. L'exposition post-natale chez les enfants exposés à un haut taux de chlordécone via le lait maternel était associée à une plus faible croissance pondérale, plus marquée dans les dernières semaines (de la 50^{ème} à la 95^{ème} semaine post-natale) bien que non significative ($\beta = 0,81$; IC95% [0,62 - 1,07]). L'exposition post-natale pour les hauts niveaux d'exposition via la nourriture était également associée à une plus faible croissance pondérale à 7 et 18 mois (respectivement $\beta = 0,97$; IC95% [0,88 - 1,13] et $\beta = 0,89$; IC95 % [0,79 - 1,02]) [29].

Dans les analyses stratifiées, l'exposition pré-natale chez les garçons n'influait pas leurs courbes de poids, taille ou sur la vitesse de croissance ; l'IMC était augmenté à 3 mois chez les hauts niveaux d'exposition pré-natale ($> 0.306 \mu\text{g/l}$). Pour les hauts niveaux d'exposition via le lait maternel, le poids et la taille des garçons était plus bas à 3 mois, de façon non significative (respectivement -440g ; IC95% [-1052 - +172] et -1,1 cm ; IC95% [-2,5 -

+0,2]). Il n'y avait pas d'association observée à 8 mois entre exposition alimentaire et la croissance chez les garçons ; à 18 mois ceux qui avaient un haut niveau d'exposition alimentaire ($> 0,03\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$) semblaient plus petits (-2 cm; IC95% [-4,2 - +0,2]), moins gros (-1356g ; IC95% [-2571 ; -141]) et avec un IMC similaire aux autres (+0,2 ; IC95% [-0.8 - +1.2]). Chez les filles, pour les hauts niveaux d'exposition prénatale ($> 0,306\mu\text{g}/\text{l}$) était associée à une augmentation de l'IMC à 8 et 18 mois (respectivement +0,7 ; IC95% [0,0 - 1,7] et +0,7 IC95% [-0.1 - +1.4]). L'exposition post-natale entraînait une diminution des courbes de poids, taille et IMC plus marquée chez les filles : à 18 mois, elles semblaient plus petites (- 1,6 cm ; IC95% [-3,5 - +0,3]), plus minces (-1664g ; IC95% [-2570 - -759]), avec un IMC légèrement inférieur (- 1,9 ; IC95% [-3 - +0,9]) pour les hauts niveaux d'exposition alimentaires [29].

Cette étude fut complétée par une autre en 2016, qui étudiait l'association entre l'exposition prénatale au chlordécone et le poids de naissance sur la population de la cohorte Timoun en fonction de la prise de poids gestationnel des mères. En effet, il a été mis en évidence que la prise de poids pendant la grossesse était associée au poids de naissance, et diminuait la concentration des substances chimiques lipophiles (telles que le chlordécone) et réduisait ainsi leur taux sanguin. Il fallait donc être vigilant à l'IMC des mères et leur prise de poids gestationnel ; ces variables ont été intégrées dans des modèles de régression. De façon générale, l'exposition prénatale n'était pas associée à une modification du poids de naissance. Après stratification sur la prise de poids gestationnel (divisé en quatre groupes, selon les nouvelles recommandations et classifications de l'institut de médecine américaine), il a été observé une relation dose-effet non monotone (régression *spline*) entre l'exposition prénatale au chlordécone et le poids à la naissance uniquement chez les enfants dont les mamans présentaient un gain de poids gestationnel très excessif, avec une diminution de poids de 163 g (IC95% [13 - 314]) chez les enfants faiblement exposés (correspondant approximativement au deuxième quartile d'exposition par rapport aux bébés dans la catégorie de référence de l'exposition [30].

Retentissement physique carcinologique

Un recueil d'information des cancers aux Antilles entre 2007 et 2008 montrait une incidence et une mortalité des cancers notifiés (toutes localisations confondues) plus faible aux Antilles qu'en France métropolitaine, à 3 exceptions près : le cancer de l'estomac, le cancer du col de l'utérus et le cancer de prostate [32].

Les décès par cancer de l'estomac sont 2 fois plus fréquents aux Antilles (11,7/100 000 personnes-années ; IC95% [9,8-13,7]) en Guadeloupe et 13,3/100 000 personnes-années ; IC95% [11,2-15,3]) en Martinique) qu'en métropole (6,3/100 000 personnes-années ; IC95% [6,2-6,4]) [33]. Cette différence serait expliquée par un taux plus fréquent d'*Helicobacter pylori* aux Antilles [32]. En effet, l'implication de cette bactérie (ayant une prévalence de 55 % en Guadeloupe) est bien décrite dans la survenue du cancer gastrique [34].

Concernant le cancer du col de l'utérus, l'incidence est plus élevée tant en Guadeloupe (14/100 000 personnes-années) et en Martinique (16,9/100 000) qu'en France métropolitaine (7,8/100 000 personnes-années) [36]. Cette variabilité géographique est influencée par les conditions sanitaires et sociales ainsi que par la prévalence du papillomavirus [36]. Par ailleurs, la pratique du frottis cervico-utérin est moins importante aux Antilles françaises qu'en métropole (16 % en Guadeloupe et Martinique en 2000 versus 27 % en France métropolitaine) [37].

Enfin, concernant le cancer de la prostate, son incidence est le double de celle observée en métropole. En 1998-2002, les décès par cancer de la prostate occupent le premier rang des décès par tumeurs aux Antilles. Les taux antillais (28,4/100 000 personnes-années [IC 95 % : 25,7-31,2] en Guadeloupe ; 30,7 [IC 95 % : 27,9-33,5] en Martinique) sont deux fois supérieurs au taux métropolitain (15,1 [IC 95 % : 14,9-15,2]). L'argument de l'origine ethnique ne semble pas suffisant et le lien avec le chlordécone a été évoqué [32] [33].

Deux études ont ainsi traité du lien entre le chlordécone et le cancer de prostate.

En mars 2005 était publiée une étude d'incidence du cancer de la prostate et de ses variations temporelles. Entre 1995 et 2003, 2531 cancers de prostate ont été diagnostiqués en Guadeloupe (confirmés par anatomopathologie), soit 228 cas en moyenne par an de 1995 à 1999, avant d'augmenter de 87 % sur la période de 1999 à 2003 avec un âge médian de découverte abaissé (71,3 ans versus 72,7 ans ; $p = 0,0001$). L'incidence a augmenté de 112,7 pour 100 000 personnes en 1995 (incidence standardisée à l'âge de la population mondiale de 92,5/100000) à 204/100 000 en 2003 (incidence standardisée de 168,7/100 000) [38].

Cette variation très importante d'incidence dans un si court délai de temps est expliquée par l'arrivée d'un PU-PH en urologie au CHU de Pointe-à-Pitre et par la profonde réorganisation du service permettant ainsi une amélioration d'accès aux soins et une diffusion des procédures du diagnostic précoce individuel du cancer de la prostate. De fait, il faut interpréter cette évolution comme le passage d'une période de sous-diagnostic à une période de diagnostic « normal ». Une publication récente sur la situation de l'incidence de cette maladie montre que de 2003 à nos jours l'incidence n'a progressé que marginalement [39].

Le chlordécone a été dosé chez 623 patients ayant un cancer de la prostate (cas) à l'occasion de leur diagnostic et chez 671 témoins (PSA et toucher rectal normal) issus de la population générale. Le chlordécone a été détecté chez 69 % des cas et 67 % des témoins. La concentration plasmatique médiane en chlordécone était de 0,44 µg/L chez les cas et de 0,40 µg/L chez les témoins. Une relation linéaire dose-effet positive et significative a été trouvée entre l'exposition au chlordécone, estimée par sa concentration plasmatique, et le risque de survenue d'un cancer de la prostate. Un risque significativement augmenté de survenue de la maladie apparaît lorsque les concentrations en chlordécone dépassent 1 µg/L (OR = 1,77 ; IC95% [1,21 - 2,58]). Il est significativement augmenté pour la classe la plus élevée d'exposition, parmi ceux ayant déclaré des antécédents familiaux au premier degré (père, frères) de cancer de la prostate (p d'interaction < 0,001) ou parmi ceux ayant résidé temporairement (plus d'un an) dans un pays occidental/industrialisé avant la survenue de la maladie (p d'interaction < 0,001). Bien que non significatif dans cette étude, le risque est augmenté chez les sujets porteurs d'allèles variants des polymorphismes fonctionnels de la chlordécone réductase (OR = 5,2 ; IC95% [0,8-33,3]) [21].

Une seconde étude publiée en 2015 a confirmé ces résultats. L'objectif premier de cette étude était d'étudier l'association entre les concentrations plasmatiques de polluants universellement répandus, en particulier le p, p'-dichlorodiphényl dichloroéthène (DDE) et le polychlorobiphényle non apparenté aux dioxines 153 (PCB-153). Le chlordécone était sur la liste des polluants recherchés à un seuil de détection cette fois-ci plus bas que lors de l'étude précédente (respectivement une limite de détection de 0,25µg/l et de 0,06µg/l).

Une association positive était mise en évidence entre le cancer de prostate et exposition au DDE (OR = 1,53 ; IC95% [1,02 - 2,30] pour le quintile d'exposition le plus élevé versus le plus faible). Les PCB-153 étaient inversement associés au cancer de prostate (OR = 0,30 ; IC95% [0,19 - 0,47] pour le quintile le plus élevé versus le plus faible). Les résultats ont aussi permis de confirmer l'association positive entre exposition avec le chlordécone (à des seuils de détection plus bas) et le risque de survenue de cancer de prostate (OR = 1,65 ; IC95% [1,09 - 2,48] pour le quintile d'exposition le plus élevé). De plus, il est important de préciser que l'association est restée positive après la prise en compte comme facteurs potentiels de confusion des DDE et PCBs [31].

Discussion

Résultats principaux

Une vingtaine d'études a été réalisée ces 15 dernières années sur les conséquences d'une exposition au chlordécone à des niveaux d'exposition environnementale dans les Antilles françaises.

Ces études n'ont pas montré d'association entre l'exposition au chlordécone et :

- la fertilité masculine [24],
- l'apparition d'une pré-éclampsie ou un diabète gestationnel [26]

Ces études ont par contre montré une association entre exposition au chlordécone et :

- un risque augmenté de prématurité [27]
- une survenue plus faible d'hypertension gravidique [26]
- des modifications des concentrations circulantes en certaines hormones thyroïdiennes chez le nouveau-né [28]
- une diminution du score de préférence visuelle pour la nouveauté à 7 mois (exposition pré-natale et post-natale par l'alimentation), [22][23]
- une diminution du score de développement de la motricité fine à 7 mois (exposition pré-natale) et à 18 mois, surtout chez les garçons [22][23],
- une diminution de la vitesse des acquisitions de la mémoire visuelle à 7 a mois (exposition post-natale par l'alimentation) [22][23],
- une plus faible croissance pondérale en cas d'exposition post-natale (pour les hauts niveaux d'exposition) que ce soit via la lait maternel ou via la nourriture [29]
- une augmentation de l'IMC à 3, 8 et 18 mois en cas d'exposition pré-natale et une diminution de l'IMC en cas d'exposition post-natale, plus marquée chez les filles [29]
- un poids de naissance plus faible parmi les enfants nés de mères exposées ayant pris du poids de façon très excessive durant leur grossesse [30]

- une augmentation du risque de cancer de prostate chez les patients les plus exposés, notamment chez ceux ayant des antécédents familiaux de cancer de la prostate ou ayant vécu en pays industrialisé pendant plus d'un an [21] ; et notamment après la prise en compte comme facteurs potentiels de confusion qu'étaient le DDE et les PCBs [31].

Il n'existe pas encore d'étude sur le lien entre l'exposition au pesticide et la survenue des cancers gynécologiques, cancer hépatique, l'apparition de syndrome parkinsonien ou de démences aux Antilles.

Comparaison à la littérature

Il existe peu de littératures récentes concernant le chlordécone et ses effets sur l'humain, en dehors de l'incident de l'usine Hopewell produit en 1975. Une revue de littérature de 2015 trouvait des résultats proches des nôtres [40], en dehors des conséquences sur la croissance pédiatrique et le risque de cancer de prostate, dont les résultats n'étaient pas connus [29][30][31].

Concernant les effets du chlordécone sur la fertilité, il existe de nombreuses études qui ont traité ce sujet mais peu de revues de littérature.

Les études menées auprès des hommes travaillant à l'usine Hopewell observaient certains troubles de la fertilité masculine : diminution de la libido malgré un taux normal d'hormones sexuelles à l'époque. Il existait une diminution du nombre de spermatozoïdes et une diminution de leur motilité (spermatozoïdes mobiles inférieurs à 25 millions par ml) chez les hommes dont la concentration sanguine en chlordécone était supérieure à 1 mg/l. Chez ceux dont les concentrations étaient inférieures à 1 mg/l, un tiers présentaient un faible nombre de spermatozoïdes mobiles. Des biopsies testiculaires réalisées sur un nombre limité de patients ont montré une diminution des spermatides, des spermatocytes et des spermatozoïdes (et non pas des spermatogonies) qui laissait supposer des lésions réversibles. Plusieurs prélèvements de spermes au fur et à mesure des années après arrêt de l'exposition montrèrent une amélioration des qualités de celui-ci et il n'y a pas eu de troubles de la fécondité rapportés par les couples sur le long terme [6] [8][41][42][43].

Chez le rat, une atrophie testiculaire était observée après administration orale de chlordécone 25 mg/kg/j pendant 3 mois [44] ; cette atrophie était retrouvée chez la caille et s'accompagnait d'altérations histologiques comparables à celles observées suite à une administration d'œstrogènes [45][46][47]. Chez le rat, en plus de l'atrophie testiculaire étaient

retrouvées une atteinte de la mobilité et de la réserve spermatique, sans atteinte de la morphologie spermatique. Ces altérations de la fertilité présentaient un caractère réversible après éviction de l'exposition au chlordécone [1][45]. Ainsi il semblerait qu'en dessous d'un certain seuil de 1 mg/l, le chlordécone n'ait pas d'effet sur la fertilité masculine. Ce seuil est probablement plus bas chez les rongeurs [25].

Concernant les conséquences durant la période gestationnelle, les principales revues de littérature [5][8][9] ne possédaient pas de résultats sur les conséquences humaines (aucune femme enceinte durant l'exposition d'Hopewell). En revanche, les résultats d'études animales sur lesquelles elles s'appuyaient montraient des résultats comparables à ceux observés dans notre revue : l'exposition au chlordécone chez les rats et souris a montré pendant la gestation une augmentation de pertes implantatoires (équivalents à des fausses couches chez l'espèce humaine), et une diminution de la viabilité postnatale [1]. Chez les oiseaux, la présence de chlordécone dans l'alimentation réduisait la production d'œufs, leur taille, la résistance de leur coquille et la survie des poussins [48][49].

Chez le rat et la souris, le chlordécone traverse la barrière placentaire et passe dans le lait maternel [50]. Le chlordécone introduit dans l'alimentation des rongeurs réduit la taille et le nombre des portées [51]. Chez la ratte immature ou chez des femelles adultes ovariectomisées, le chlordécone entraîne la croissance utérine, un œstrus vaginal persistant, une anovulation et la disparition des corps jaunes dans l'ovaire [52]. Ces effets sont similaires à ceux observés à la suite d'une administration exogène d'œstrogènes ; tout comme l'œstradiol, le chlordécone stimule la synthèse des protéines du blanc d'œuf [53]. Certaines études réalisées en 1995 montrent que l'exposition au chlordécone sur des souris et rats peuvent avoir des conséquences sur l'implantation fœtale et le développement pré et post natal [54].

Il semblerait donc qu'à un certain niveau d'exposition et à un certain moment du développement *in utero*, le chlordécone puisse avoir une influence sur des accouchements prématurés. Cela pourrait être en rapport avec les capacités du chlordécone de se lier aux récepteurs des œstrogènes et de stimuler la synthèse *in vivo* du récepteur de la progestérone dans les tissus utérins [40][55]. Concernant le côté protecteur observé pour l'hypertension gravidique, cela pourrait être dû à un effet hypotenseur induit par les propriétés sympathomimétique ou progestatives de la molécule déjà observées dès 1979 [40][55].

Sur le plan pédiatrique, les résultats de la recherche animale semblent concordants avec

ceux de l'étude Timoun. Chez les rongeurs, l'exposition *in utero* et au cours de la période d'allaitement, à des doses n'affectant ni le poids maternel, ni la taille, ni les caractéristiques vitales de la portée, a mis en évidence des troubles principalement neurologiques et des anomalies neuro-comportementales : perte de poids, tremblements, augmentation des réponses aux stimuli extérieurs (par exemple auditifs), hypoactivité motrice, modification des aptitudes à l'apprentissage de certaines tâches et modification des comportements liés à la différenciation sexuelle [56-59]. Chez les rongeurs, l'exposition au chlordécone pendant la période gestationnelle a mis en évidence des troubles de la mémoire [60][61].

Les anomalies du développement de l'enfant associées avec l'exposition au chlordécone peuvent également être rapprochées des troubles de la motricité fine retrouvés chez les travailleurs d'Hopewell qui faisait partie intégrante du syndrome Képone [5][6][7].

La diminution de l'IMC est plus marquée chez les filles cas d'exposition post-natale, et cette différenciation sexuelle peut éventuellement être liée aux propriétés œstrogéniques de du chlordécone.

Sur le plan carcinologique, les revues de littérature concluaient qu'il existait un remaniement du tissu hépatique observé chez les travailleurs d'Hopewell sans cellules cancéreuses retrouvés ou autres cancers [1][41]. Une étude chez la souris observait une augmentation d'hépatocarcinome, surtout chez les femelles, dans le groupe exposé au chlordécone par rapport au groupe non exposé [62]. Chez l'animal, aucune autre pathologie tumorale n'a pu être observée, notamment au niveau des voies génito-urinaires [63-64].

En 2015, une étude a associé le cancer de prostate et deux autres pesticides : le DDE (dichlorodiphényldichloroéthylène, un pesticide appartenant à la famille des organochlorés comme le chlordécone qui montrait une association positive avec un OR = 1,53 ; IC95% [1,02 – 2,04]), et le PCB (polychlorobiphényles, OR = 0,30 ; IC95% [0,19 – 0,41]) qui semblait lui « protecteur ». Ce effet protecteur pourrait être expliqué par un mécanisme moléculaire commun aux isothyocyanates présents dans les légumes crucifères et qui possèdent des activités antiprolifératives de cellules de cancer de la prostate en culture [31].

Forces et limites

La principale force de cette revue est de traiter d'un sujet d'actualité encore méconnu. En effet, depuis plusieurs années, de nombreuses voix médiatiques ou politiques s'engagent sur le sujet des pesticides et de leurs conséquences néfastes sur l'homme. Le chlordécone fait partie de la famille des pesticides organochlorés et à ce titre figure sur la liste des polluants

organiques persistants et des perturbateurs endocriniens [1][2] qui ont beaucoup fait parler d'eux ces dernières années. Le terme de « perturbateur endocrinien est encore récent, il fut créé en 1991 [65], approfondi en 1996 lors d'un colloque européen [66]. En 2002 puis 2012, l'OMS a défini les perturbateurs endocriniens comme « des substances chimiques d'origine naturelle ou artificielle étrangères à l'organisme qui peuvent interférer avec le fonctionnement du système endocrinien et induire ainsi des effets délétères sur cet organisme ou sur ses descendants » [67][68]. Un large engouement médiatique sensibilise la population à ce phénomène depuis plusieurs années : des émissions télé, articles de presses, émissions radios [69][70]. Ils ont également fait l'objet d'enjeux politiques et en juin 2017 le gouvernement français a rendu publique une liste de 600 pesticides et de 1 000 biocides susceptibles de contenir des perturbateurs endocriniens [71]. Malgré l'intérêt pour ces substances ces dernières années, l'affaire chlordécone a eu peu d'écho en France métropolitaine et plus largement en Europe [72][73].

Le chlordécone a été utilisé de 1973 à 1993 aux Antilles françaises. La fenêtre d'exposition est large, et l'arrêt d'utilisation il y a plus de 20 permet un recul intéressant et des bases solides.

Cette revue de littérature devrait permettre de sensibiliser davantage sur les conséquences de ce produit retiré du marché depuis 1993 et ayant contaminé durablement les sols. Le chlordécone présente en effet une rémanence très importante et les biosphère antillaise françaises seront contaminées durant encore 500 ans [4]. Il est donc essentiel de pouvoir connaître les conséquences de l'exposition à ce produit sur les hommes et les femmes et leur santé à court, moyen et long terme en regroupant les résultats des différentes études scientifiques. *In fine*, les études menées sur le chlordécone ont pour vocation d'améliorer la connaissance scientifique sur les dangers et risques du chlordécone, d'éclairer les pouvoirs publics en charge de la gestion des risques sanitaires et, éventuellement, d'identifier des pathologies pouvant être reconnues comme des maladies professionnelles.

Parmi les autres forces, cette revue de littérature a été réalisée de façon systématique, selon les critères de STROBE, et en limitant les biais de publication par analyse de la littérature grise issue du laboratoire INSERM de référence sur le sujet.

Enfin, l'auteur du travail a débuté sa revue de littérature depuis la Guadeloupe, lors d'un stage, ce qui a pu permettre de mieux cerner les conditions et le ressenti des populations sur le chlordécone.

Notre étude comporte certaines limites.

Nous n'avons pas trouvé de publications martiniquaises qui étaient pourtant ciblées dans cette revue. Néanmoins, notre équation de recherche était large (« chlordécone ») sans précision sur une région géographique puis nous avons conservé toutes les études concernant les Antilles. Les 19 études exclues (hors Antilles) concernaient des études historiques liées à l'accident de l'usine d'Howell (USA). A priori, un biais de sélection semble peu probable.

Nous ne pouvons pas exclure un biais de publication. Afin de le diminuer, nous avons effectué une recherche complémentaire dans Google Scholar et dans la littérature grise.

Enfin, les articles repris dans cette revue de littérature comportent eux-mêmes leurs limites, avec notamment des biais de confusion potentiels (autres pesticides).

Perspectives

L'étude Timoun devrait apporter prochainement des résultats dans le cadre des données acquises lors du suivi à l'âge de 7 ans (données en cours d'exploitation statistique) et du suivi à l'âge de la puberté qui débutera en 2018. L'exposition prénatale au chlordécone a été retrouvée associée de manière significative à une réduction du score estimant la motricité fine [4].

Le fait que les effets observés sur la motricité fine à 18 mois soient restreints aux enfants de sexe masculin, est compatible avec les propriétés hormonales œstrogéniques du chlordécone et cohérent avec des effets différentiels en fonction du sexe constatés au cours du développement dans des études expérimentales chez l'animal de laboratoire. La persistance au cours du développement, au moins jusqu'à l'âge de 18 mois, de troubles moteurs en lien avec l'exposition prénatale au chlordécone, interroge plus que jamais sur la possibilité qu'ils puissent être prédictifs de troubles permanents à un âge plus avancé. Seul le suivi des enfants au cours des années à venir permettra de répondre à ces interrogations.

L'effet « protecteur » du chlordécone sur la survenue d'hypertension gravidique et son mécanisme suspecté (effet progesterone-like) mériteraient d'être confirmés.

On regrettera que l'étude MADIPROSTATE, qui visait à reproduire l'étude KARUPROSTATE en Martinique n'a pu être finalisée, faute de poursuite des financements par l'InCa.

L'étude KARUPROSTATE a également permis de représenter le groupe « Antillais » à risque élevé de cancer de la prostate dans les projets nationaux en cours « Cartes d'Identités des Tumeurs » (Ligue nationale contre le cancer & Institut national du cancer – INCa) et dans celui porté par l'International Cancer Genome Consortium (INCa & Inserm), et de participer à la représentation du groupe « African » dans plusieurs consortiums internationaux ELLIPSE. La mise en place d'une cohorte prospective en Guadeloupe (et dans un deuxième temps en

Martinique), constituée de cas incidents suivis au cours du temps (cohorte KPCARAIBES), est en cours de mise en place [74].

La Haute autorité de santé (HAS) a indiqué que dans l'état actuel des connaissances, tout en reconnaissant les difficultés à identifier et définir les populations masculines à plus haut risque de développer un cancer de la prostate, leur identification ne suffit pas à elle seule à justifier un dépistage. Pour autant, la HAS a souligné l'importance d'une analyse complémentaire de la situation épidémiologique aux Antilles à travers la poursuite des études en cours, l'utilisation des nouvelles valeurs toxicologiques de référence définies en 2014 par l'ANSES, et la mise en place d'études portant sur les spécificités cliniques éventuelles et l'organisation de la prise en charge actuelle du cancer de la prostate [75].

Il serait intéressant également de pouvoir proposer des « formations » aux professionnels de santé des Antilles afin d'actualiser les connaissances sur le sujet et d'améliorer leurs conseils hygiéno-diététiques pour réduire leur exposition au chlordécone.

Plus largement, il semble important de communiquer les résultats concernant le chlordécone, pour mieux comprendre les conséquences possibles à long terme des pesticides utilisés aujourd'hui.

Conclusion

Le chlordécone, insecticide organochloré, est toujours présent dans l'environnement après son utilisation intensive dans les bananeraies des Antilles françaises et malgré son retrait au début des années 90.

Cette revue de littérature rappelle les effets potentiels du chlordécone sur l'incidence du cancer de la prostate et les effets pendant la grossesse ou le développement psychomoteur des enfants. Il manque encore en Guadeloupe des données sur l'association entre le chlordécone et des troubles neurologiques (tremblements, démences), des troubles endocriniens et carcinologiques (notamment hépatiques).

Les études sur les pesticides sont difficiles, car les témoins partagent le même environnement et sont donc souvent exposés. Il est probable que « l'affaire chlordécone » continue à faire parler d'elle, notamment avec le suivi à long terme des enfants.

Cette revue de littérature permet aussi de garder à l'esprit que chaque symptôme ou pathologie est différente d'un individu à l'autre et qu'il faut toujours le relier à son environnement, qui joue un rôle majeur dans la survenue de maladies.

Un des moyens de réduire l'exposition et ses effets néfastes serait de réduire l'exposition alimentaire, via notamment à des actions de préventions locales et de campagnes d'informations et notamment dans la formation des acteurs de santé au contact de la population.

Références bibliographiques

1. Faroon O, Kueberuwa S, Smith L, De Rosa C. ATSDR evaluation of health effects of chemicals. II. Mirex and chlordécone: health effects, toxicokinetics, human exposure, and environmental fate. 1995. *Toxicol Ind Health*. 11: 1-203.
2. Picot A, Rabache M. Fiche toxico ecotoxicologique chimique n°3. 2005. ATC
3. Joly P B. La saga du chlordécone aux Antilles françaises. Reconstruction chronologique 1968-2008. Juillet 2010. INRA/SenS et IFRIS.
4. Torny D, Rogel A, Multigner L, Elbaz A. Impact sanitaire de l'utilisation du chlordécone aux Antilles françaises. Octobre 2009. INSERM et INVS.
5. Epstein, S, Kepone-Hazard Evaluation. 1978. *Science Total Environ*. 9: 1-162.
6. Cohn WJ, Boylan JJ, Blanke RV, Fariss MW, Howell JR, Guzelian PS. Treatment of chlordécone (Kepone) toxicity with cholestyramine: Results of a controlled trial. 1978. *N Engl J Med*. 298: 243-248.
7. Guzelian PS. Therapeutic approaches for chlordécone poisoning in humans. 1981. *J Toxicol Env Health*, 8:5-6, 757-766
8. Cannon SB, Veazey JM Jr, Jackson RS, Burse VW, Hayes C, Straub WE, Landrigan PJ, Liddle JA. Epidemic Kepone poisoning in chemical workers. 1978. *Am J Epidemiol*. 529-537.
9. Reich M R, Spong J K. Kepone : a chemical disaster in Hopewell, Virginia. 1983. *Int J of Health Serv*. Volume 13,2.
10. NIOSH. A Recommended Standard for Occupational Exposure to Kepone.(1976) Cincinnati, OH: Department of Health, Education and Welfare. 6 pp. 1976b
11. Le Déhaut J Y, Procaccia C. Rapport sur les impacts de l'utilisation de la chlordécone et des pesticides aux Antilles : bilan et perspectives d'évolution. 2009. Office parlementaire des choix scientifiques et technologiques.
12. Snergaroff J. Les résidus d'insecticides organochlorés dans les sols et les rivières de la région bananière de Guadeloupe. 1977. *Phytotrie-Phytopharmacie*. 26, 251-268.
13. Kermarrec A. Niveau actuel de la contamination des chaînes biologiques en Guadeloupe : Pesticides et métaux lourds 1979- 1980. INRA et le ministère de l'intérieur. Code INRA n°651 339.

14. Bonan H, Prime J L. Rapport sur la présence de pesticides dans les eaux de consommation humaine en Guadeloupe. Juillet 2001. IGAS -IGE affaire N° IGE/01/007.Rapport n° 201-070.
15. Guldner L, Multigner L, Heraud F, Monfort C, Thomé JP, Giusti A, Khadel P, Cordier S. Pesticide exposure of pregnant women in Guadeloupe: ability of a food frequency questionnaire to estimate blood concentration of chlordécone. *Environ Res* 2010 Feb;110(2):146-51.
16. Plan d'action contre la pollution par la chlordécone en Guadeloupe et en Martinique 2010-2020. Octobre 2014. Direction générale des outre-mer. Direction générale de la santé. Copilotage interministériel du Plan Chlordécone III.
17. Plan d'action chlordécone en Guadeloupe et Martinique 2008-2010. Mars 2009.Rapport interministériel d'activité.
18. Enquête sur la santé et les comportements alimentaires en Martinique - Escal Martinique 2003-2004 .Institut de veille sanitaire .
19. Héraud F, Seurin S. Évaluation de l'exposition alimentaire au chlordécone des enfants guadeloupéens de 18 mois. Juin 2011. Rapport d'évaluation. Anses
20. Évaluation de l'exposition alimentaire aux pesticides de la population antillaise Étude Sapotille. Septembre 2012. Anses . Rapport d'étude scientifique. Sapotille – 2009-SA-0350
21. Multigner. L, Ndong JR, Gisuti A, Romana M, Delacroix-Maillard H, Cordier S, Jégou B, Thome JP, Blanchet P. Chlordécone Exposure and Risk of Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2010 Jun 21. 10.10.1200/JCO.2009.27.2153
22. Dallaire R, Muckle G, Rouget F, Kadhel P, Bataille H, Guldner L, Seurin S, Chajès V, Monfort C, Boucher O, Pierre Thomé J, Jacobson SW, Multigner L, Cordier S. Cognitive, visual, and motor development of 7-month-old Guadeloupean infants exposed to chlordécone. *Environ Res* 118: 79-85, 2012
23. Boucher O, Simard MN, Muckle G, Rouget F, Kadhel P, Bataille H, Chajès V, Dallaire R, Monfort C, Thomé JP, Multigner L, Cordier S. Exposure to an Organochlorine Pesticide (Chlordécone) and Development of 18-Month-Old Infants. *NeuroToxicology*, 35:162-8, 2013
24. Multigner L, Kadhel P, Huc-Terki F, Thome J P, Janky E, Auger, J.Exposure to Chlordécone and Male Fertility in Guadeloupe (French West Indies). *Epidemiology* 17(6):S372
25. Multigner L. Kadhel P, Pascal M. Parallel assessment of male reproductive function in workers and wild rats exposed to pesticides in banana plantations in Guadeloupe. July 2008. *Environmental Health* 2008. 7:40 doi 0.1186/1476-069X-7-40
26. Saudners L, Kadhel P, Costet N Rouget F, Monfort C, Thomé JP, Guldner L, Cordier S, Multigner L. Hypertensive disorders of pregnancy and gestational diabetes mellitus among French Caribbean women chronically exposed to chlordécone.2014. *Environ Int* 68:171-176.
27. Khadel P, Monfort C, Costet N, Rouget F, Thomé JP, Multigner L, Cordier S. Chlordécone exposure, length of gestation, and risk of preterm birth.2014.*Am J Epidemiol* 179:536-544.
28. Cordier S, Bouquet E, Warembourg C, Massart C, Rouget F, Kadhel P, Bataille H, Monfort C, Boucher O, Muckle G, Multigner L (2015) Perinatal exposure to chlordécone, thyroid

hormone status and neurodevelopment in infants: The Timoun cohort study in Guadeloupe (French West Indies). *Environ Res* 138: 271–278

29. Bodeau-Livinec F, Minganiza E, Rouget F, Monfort C, Bataille H, Kadhel P, Thomé JP, Multigner L, Cordier S. Perinatal exposure to chlordécone and infant's growth in Guadeloupe. 2015. ISEE, *Environ Health Perspect*.

30. Hervé D, Costet N, Kadhel P, Rouget F, Monfort C, Thomé J-P, Multigner L, Cordier S. Prenatal exposure to chlordecone, gestational weight gain, and birth weight in a Guadeloupean birth cohort. *Environ Res.*) 436–444 . Aout 2016

31. Emeville E, Giusti A, Coumoul X and al. Associations of Plasma Concentrations of Dichlorodiphenyldichloroethylene and Polychlorinated Biphenyls with Prostate Cancer: A Case–Control Study in Guadeloupe (French West Indies). *Environmental Health Perspective*. 2015 Apr. 10.1289/ehp.1408407

32. Multigner L. Chlordécone and cancer in French-West Indie. *Rev Epidémiol Sante*. 56 (2008) 233-234

33. Serra Delphine , Chérié-Challine Laurence, Bloch Juliette. Mortalité comparée par cancer aux Antilles et en Métropole, France, 1983-2002. Institut de veille sanitaire,. France BEH 9 / 26 février 2008

34. Haute Autorité de santé .Pertinence des actes et prescriptions médicamenteuses chez un patient adulte infecté par *Helicobacter pylori*. Rapport d'élaboration. Mai 2017 .https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-06/dir83/helicobacter_rapport_elaboration.pdf

35. Weill FX, Margeridon S, Broutet N, Le Hello S, Neyret C, Megraud. Seroepidemiology of *Helicobacter pylori* infection in Guadeloupe. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2002; 96:517-9

36. Kadhel P, Janky E, Multigner L. Incidence and mortality of gynaecological cancers in Guadeloupe (French West Indies). John Libbey Eurotext, 2009. *Bulletin du cancer* 96 /2.

37. Rousseau A, Bohet P, Merlière J, Treppoz H, Heules-Bernin B, Ancelle-Park R. Évaluation du dépistage organisé et du dépistage individuel du cancer du col de l'utérus : utilité des données de l'assurance maladie. *BEH* 2002 ; 19 : 81-3

38. Mallick S, Blanchet P, Multigner L. Prostate Cancer Incidence in Guadeloupe a French Caribbean archipelago. *Eur Urol*. 2005 Feb 22. 47:769-772 .

39. Deloumeaux J, Bhakkan B, Eyraud R, Braud F, Manip M'Ebobisse N, Blanchet P, Brureau L. Prostate cancer clinical presentation, incidence, mortality and survival in Guadeloupe over the period 2008-2013 from a population-based cancer registry. *Cancer Causes Control*. 2017 Nov;28(11):1265-1273

40. Multigner L, Kadhel P, Rouget F, Blanchet P, Cordier S. Chlordécone exposure and adverse effects in French West Indies populations. Mai 2015. *Environ Sci Pollut Res*. DOI 10.1007/s11356-015-4621-5

41. Guzelian PS. Comparative toxicology of chlordécone (Kepone) in humans and experimental animals. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 22: 89-113, 1982

42. Anderson JH, Cohn WJ, Guzelian PS, Taylor JR, Griffith F, Blanke RV, dos Santos JG,

Blackard WG. Effects of Kepone associated toxicity on testicular. Ann Meet Endocrine Soc, 24th, San Francisco, 1976

43. Taylor JR, Selhorst JB, Houff SA, Martinez AJ. Chlordécone intoxication in man. I. Clinical observations. *Neurology*. 28: 626-630, 1978.

44. Toxicological studies on Decachloro-octahydro-1, 3, 4-metheno-2H-cyclobuta (cd) pentalen-2-one. (Compound 1189) (Kepone). Allied Chemical Corp. Available from Allied Chemical Corp, Morristown, NJ

45. Linder RE, Scotti TM, McElroy WK, Laskey JW, Strader LF, Powell K. Spermotoxicity and tissue accumulation of chlordécone (Kepone) in male rats. *J Toxicol Environ Health* 12:183-92, 1983.

46. Eroschenko VP, Wilson WO. Photoperiods and age as factors modifying the effects of kepone in Japanese quail. *Toxicol Appl Pharmacol* 29: 329-339, 1974.

47. Eroschenko VP, Wilson WO. Cellular changes in the gonads, livers, and adrenal glands of Japanese quail as affected by the insecticide kepone. *Toxicol Appl Pharmacol* 31 :491-504, 1975.

48. Eroschenko VP, Place TA. Variations in dimensions and shell weights of eggs collected from Japanese quail fed kepone with different level calcium diets. *Environ Pollut* 16: 123-127, 1978.

49. Eroschenko VP. Changes in the reproductive performance of Japanese quail fed kepone in different calcium diets. *Bull Environ Contam Toxicol* 21: 1-38, 1979.

50. Kavlock R J, Chernoff N, Rogers E, Whitehouse D. Comparative tissue distribution of mirex and chlordécone in fetal and neonatal rats. 1980 *Pestic. Physiol. Physiol* 14 : 227-235.

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

52. Gellert RJ. Kepone, mirex, dieldrin, and aldrin: Estrogenic activity and the induction of persistent vaginal estrus and anovulation in rats following neonatal treatment. *Environ Res* 16: 131-138, 1978.

53. Palmiter RD, Mulvihill ER. Estrogenic activity of the insecticide kepone on the chicken oviduct. *Science* 201: 356-358, 1978.

54. Faroon O, Kueberuwa S, Smith L, De Rosa C. ATSDR evaluation of health effects of chemicals. Mirex and chlordécone: health effects, toxicokinetics, human exposure, and environmental fate. *Toxicol Ind health* 11:1-203

55. Johnson DC. Estradiol-chlordecone (Kepone) interactions: additive effect of combinations for uterotrophic and embryo implantation functions. *Toxicol Lett*. 1996.

56. Mactutus CF, Unger KL, Tilson HA. Neonatal chlordécone exposure impairs early learning and memory in the rat on a multiple measure passive avoidance task. *Neurotoxicology* 3: 27-44, 1982.

57. Tilson HA, Squibb RE, Burne TA. Neurobehavioral effects following a single dose of

- chlordécone (Kepone) administered neonatally to rats. *Neurotoxicology* 3: 45-57, 1982.
58. Mactutus CF, Unger KL, Tilson HA. Evaluation of neonatal chlordécone neurotoxicity during early development: initial characterization. *Neurobehav Toxicol Teratol* 6: 67-73, 1984.
59. Mactutus CF, Tilson HA. Neonatal chlordécone exposure impairs early learning and retention of active avoidance in the rat. *Neurobehav Toxicol Teratol* 6: 75-83, 1984.
60. Mactutus CF, Tilson HA. Neonatl chlordécone exposure impairs early learnig and retention of active avoidance in the rat.1984. *Neurobehav Toxicol Teratol*. 6:75-83
61. Mactutus CF, Unger KL, Tilson HA. Neonatal chlordécone expsoure impairs early learning and memory in the rat on a multiple measure passive avoidance task.1982. *Neurotoxicology* 3:27-44
62. Reuber MD. Carcinomas of the liver in rats ingesting kepone. *Neoplasma* 26: 231-235, 1979
63. NCI. Report on carcinogenesis bioassay of technical grade chlordécone (Kepone). Washington, DC: U.S. Government Printing Office, Carcinogenesis Program, Division of Cancer Cause and Prevention, 1976.
[http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/LT_rpts/trchlordécone\(kepone\).pdf](http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/LT_rpts/trchlordécone(kepone).pdf)
64. Reuber MD. Carcinogenicity of Kepone. *J Toxicol Environ Health*. 4: 895-911, 1978
65. Olborn T. « Environmental estrogens: health implications for humans and wildlife » [archive] *Environ Health Perspect*. 1995, 103 (Suppl 7), 135. PMID 8593859
66. Proceedings of the European Workshop on the Impact of Endocrine Disrupters on Human Health and Wildlife [archive] - Commission européenne, Weybridge, 1997
67. OMS, *Global assessment of the state of the science of endocrine disruptors*, WHO-IPCS/UNEP/ILO-2002
68. State of the science Endocrine disrupting chemicals - 2012, WHO/UNEP, 2013 (ISBN 978-9-2415-0503-1)
69. Arte science.(page consultée le 10/09/2017).Perturbateurs endocriniens : une menace ignorée.<http://future.arte.tv/fr/perturbateurs-endocriniens-une-menace-ignoree?language=fr>
70. Franceinfo.(page consultée le 10/09/2017)Envoyé spécial, Perturbateurs endocriniens : ils sont partout !http://www.francetvinfo.fr/replay-magazine/france-2/envoye-special/video-envoye-special-perturbateurs-endocriniens-ils-sont-partout_1390397.html
71. Ministère de la transition écologique et solidaire.(page consultée le 10/09/2017).Perturbateurs endocriniens.<https://www.ecologique-solidaire.gouv.fr/perturbateurs-endocriniens#e4>
72. Medipart. (page consultée le 10/09/2017). L'empoisonnement au Chlordécone, un problème de santé publique aux Antilles.
<https://blogs.mediapart.fr/gumpdotfr/blog/040315/lempoisonnement-au-chlordecone-un-probleme-de-sante-publique-aux-antilles>
73. Reporterre.(page consultée le 10/09/2017) Chlordécone aux Antilles, le scandale oublié.
<https://reporterre.net/Chlordecone-aux-Antilles-le>

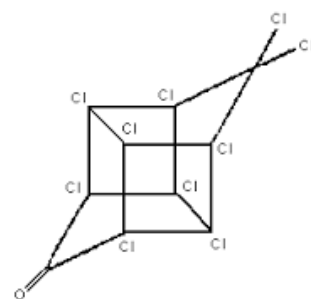
74. Multigner L, Brureau L, Blanchet P. Le cancer de la prostate aux Antilles françaises : état des lieux. Bull Epidemiol Hebd. 2016;(39-40):730-5.
75. Haute Autorité de santé. Cancer de la prostate : identification des facteurs de risque et pertinence d'un dépistage par dosage de l'antigène spécifique prostatique (PSA) de populations d'hommes à haut risque ? Saint-Denis: HAS; 2012. 80 p. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/rapport_dorientation_-_cancer_de_la_prostate_2012-04-03_16-39-9_898.pdf
76. A. Vilardebo. Chlordécone et autres insecticides dans la lutte contre le charançon du bananier.1974. IFAC
77. Cabidoche Y.M.1, Lesueur Jannoyer M.Pollution durable des sols par la chlordécone aux Antilles : comment la gérer ?
78. Multigner L, Kadhel P .Exposition à des polluants environnementaux chez la femme enceinte et son enfant en Guadeloupe. Niveaux de chlordécone dans le sang maternel et étude des déterminants de l'imprégnation .Inserm U625 & Service Gynécologie-obstétrique CHU .Pointe-à-Pitre Rapport final, décembre 2004
79. BEH, Numéro thématique – Chlordécone aux Antilles : bilan actualisé des risques sanitaires, 8 février 2011 / n° 3-4-5
80. Afssa. Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments 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. Septembre 2008.
81. Avis de l'Anses, Rapport d'expertise collective. Exposition des consommateurs des Antilles au chlordécone, résultats de l'étude Kannari. Décembre 2017

Annexes

ANNEXE 1 : Fiche technique du chlordécone [2][1]

Présentation

- Fait parti des insecticides organochlorés
- Sa formule brute est le : $C_{10}Cl_{10}O$
- Son poids moléculaire est de 490,64 g/mol
- Dans la classification du système général harmonisé de classification et d'étiquetage des produits chimiques (SGH) il est considéré comme toxique, sensibilisant, reprotoxique, mutagène, cancérigène et dangereux pour l'environnement.



Propriétés physico-chimiques

Il possède une forte affinité et capacité de rétention pour les sols organiques (déterminé par le coefficient de partage avec le carbone organique (Koc). Il a également une affinité élevée pour les composés hydrophobes (quantifiée par le coefficient de partage octanol – eau (Kow)) et une faible volatilité (quantifiée par la mesure de la pression de vapeur à une température donnée). Il a une résistance exceptionnelle à la dégradation biotique et abiotique.

Ces propriétés expliquent la rémanence exceptionnellement longue du chlordécone dans l'environnement et son métabolisme dans les organismes vivants

ANNEXE 2 : Chronologie du chlordécone avec ses dates-clés [3]

- 1958** : Première commercialisation du KEPONE, produit à base de chlordécone aux USA.
- 1975** : Fermeture de l'usine de fabrication du Kepone à Hopewell, Virginie après la mise en évidence de la pollution de l'environnement autour de l'usine et de la toxicité aiguë constatée chez les ouvriers de l'usine.
- 1976** : Interdiction de produire et de commercialiser le Képone aux États-Unis.
- 1977** : Publication du rapport Snergaroff qui met en évidence la pollution des sols des bananeraies en Guadeloupe ainsi que des milieux aquatiques environnants par les organochlorées.
- 1978** : Le rapport Kermarrec souligne la bioaccumulation des substances organochlorées dans l'environnement Guadeloupéen.
- 1979** : Le chlordécone est classé substance cancérigène (Classe 2B) pour l'homme par le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) sur la base des preuves accumulées sur les modèles animaux (IARC 1979).
- 1981** : Autorisation de vente en France du CURLONE, nouveau produit à base de chlordécone.
- 1982** : Autorisation du traitement des bananeraies avec le CURLONE.
- 1989** : La Commission d'étude de la toxicité se prononce en faveur de l'interdiction du chlordécone considéré comme « persistant » et « relativement toxique ».
- 1990** : Retrait de l'autorisation de vente du CURLONE en France et interdiction de son utilisation en France.
- 1992** : Dérogation de prolonger l'utilisation des stocks de chlordécone jusqu'au 30 Septembre 1993.
- 1999** : Première campagne intensive de la DSDS : Direction de la santé et du développement social qui met en évidence une pollution massive des eaux.
- 2002** : Première collecte de produits phytosanitaires interdits : 3 tonnes de CURLONE saisis en Guadeloupe et 10 tonnes saisis en Martinique.
- 2002** : Saisine de patate douce polluées au chlordécone au port de Dunkerque, premiers retentissements médiatiques métropolitains.
- 2003** : Un arrêt préfectoral impose une analyse du sol avant la mise en culture de certains légumes racines.
- 2004** : La convention de Stockholm établit une liste de POP (produits polluants organiques) qui ne doivent plus être produits, importés ou exportés. Le chlordécone y est inscrit en 2005.

ANNEXE 3 : Incident Hopewell, Virginie [5] [6] [7] [9] [8]

Chronologie de l'incident :

- Début de l'été 1975 :
 - plusieurs ouvriers de l'usine Hopewell consultent leur médecin pour nervosité et tremblements.
 - hospitalisation de trois ouvriers de l'usine de fabrication de Képone à Baltimore
- Juillet 1975 :
 - le Dr .Yi-Nan met en évidence via le laboratoire CDC (Center for Disease Control) un taux sanguin de chlordécone très élevé chez un des ouvriers.
- Août 1975 :
 - une inspection par le NIOSH (The National Institute for Occupational Safety and Health) de l'usine Hopewell révèle une contamination générale.
 - L'interdiction de vente, d'utilisation et de production du Képone est prononcé par l'EPA (Environmental Protection Agency)
 - Des plans de surveillance à long terme de surveillance à long terme des travailleurs notamment sur le plan neurologique et sur la reproduction sont initiés par la NIOSH, la CDC et par le Département de Santé américaine.

Premiers retentissements humains : le syndrome Képone.

L'ensemble du tableau clinique et des examens complémentaires obtenues après surveillance au long terme des ouvriers détermine « le syndrome Képone » ou « Képone Shake » observé à partir d'une concentration sanguine de 1 mg/ml. Ce tableau clinique était pour la plupart réversible proportionnellement la diminution du taux sanguin en chlordécone. La demi-vie est évaluée entre 120 et 160 jours.

- Les symptômes prédominants (après enquête effectuée par la CDC via questionnaire standardisé et échantillons sanguins) :
 - nervosité
 - tremblements
 - irritabilité
 - sensation d'appréhension
 - anorexie
 - faiblesse

- douleurs pleurales
- arthralgies
- A l'examen clinique :
 - une atteinte neurologique marquée avec : une ataxie, des clonus, des tremblements d'action irréguliers évoluant à un cycle de 6 et 8 Hz touchant les extrémités, la tête et le tronc, une hyperactivité des réflexes ostéotendineux, une faiblesse et troubles de la mémoire, un trouble oculomoteur inhabituel entraînant des troubles de la vision,
 - une hyper-splénomégalie.
 - une tachycardie sinusale.
 - une dermatite de contact.
- Les examens complémentaires :
 - des transaminases légèrement augmentés, une augmentation de la LDH et des phosphatases alcalines augmentés à 1, 5 à 2 fois la normale.
 - EEG : pas de sommeil réparateur
 - EMG : demyélinisation des nerfs périphériques
 - cicatrisation retardée (constatée lors des biopsies effectuées).
 - oligospermie sans forme mobile

Des traitements à l'essai :

En 1978 une étude expérimentale montre que l'administration orale de cholestyramine sur les animaux de laboratoire, en se fixant au chlordécone, empêche sa réabsorption intestinale et facilite son élimination par les selles. A la suite de ces premières constatations la cholestyramine est administrée chez des individus fortement exposés au chlordécone (et présentant une symptomatologie importante) et répartis au hasard en deux groupes, l'un recevant la cholestyramine, l'autre un placebo. Après 5 mois de traitement, il fut constaté une diminution significative des concentrations plasmatiques en chlordécone chez les sujets ayant reçu la cholestyramine, plus importante que ceux n'ayant reçu que le placebo. Les concentrations en chlordécone dans les selles ont été augmentées en moyenne d'un facteur 7 chez les sujets traités. Cependant, les auteurs ont noté une grande variabilité dans la vitesse d'élimination du chlordécone selon les individus (d'un facteur 1 à 6) des prélèvements de graisse sous-cutanée ont également été réalisés avant et après le début du traitement. La diminution de la concentration en chlordécone dans le sang s'est accompagnée d'une amélioration notable de l'état des sujets, aussi bien sur le plan neurologique que spermatique. Cette amélioration s'est également produite, mais plus lentement, chez les sujets ayant reçu le placebo.

ANNEXE 4 : Découverte de la pollution des sols Antillais

Dans les années 1970 à la suite de phénomène climatiques favorisant la prolifération du charançon du bananier associé à la résistance de plus en plus forte des pesticides utilisés à l'époque, le chlordécone fut introduit avec succès dans les bananeraies de Guadeloupe et Martinique [6].

En 1975, une mission était décidée par l'INRA pour étudier les problèmes de pollution par les produits pesticides dans les zones bananières du sud de la Grande-Terre. Les conclusions du rapport Snergaroff (1977) établissaient l'existence d'une pollution dans les sols des bananeraies et des milieux aquatiques environnants par les insecticides organochlorés [12].

Le second rapport Kermarrec était réalisé en 1979/80, pour le Ministère de l'Environnement. Les analyses mettaient en évidence pour la première fois la présence de chlordécone au sein de la faune locale (muscles de rats, d'oiseaux). Il mettait l'accent sur les dangers liés à l'utilisation du chlordécone et indiquait qu'il n'était pas possible de donner une signification toxicologique à ces résultats. Il recommandait également la recherche d'alternatives pour la protection de la culture de banane, mais soulignait le manque cruel de moyens de l'IRFA [13].

A partir de la fin des années 1990, il devient obligatoire d'analyser la qualité des eaux potables. La responsabilité de cette mission est confiée aux services de santé et non aux services de l'agriculture. Cette obligation réglementaire va constituer la base de la mise en visibilité du problème du chlordécone [3].

En raison de plusieurs soucis technique de dosage, ce n'est qu'en 1999 qu'une analyse multirésidus des eaux potables distribuées met en évidence des concentrations en chlordécone dépassant les normes sanitaires européennes dans certaines sources captées. Une filtration par charbons actifs ou une dilution avec des eaux indemnes sont alors mises en place sur les captages de sources contaminées.

Fin 2001, un contrôle douanier montre une contamination de patates douces importées de Martinique dans l'hexagone. Des plans de contrôle sont alors mis en place par les services de l'Etat en Guadeloupe et Martinique, ciblés sur les organes souterrains récoltés (appelés localement « légumes racines ») qui sont parfois très fortement contaminés, au-delà de 1 mg/kg.

Dès 2003, les agriculteurs candidats à des cultures vivrières doivent produire un résultat

d'analyse de sol (prise en charge par l'Etat), sachant qu'ils s'exposent à des contrôles renforcés et à des destructions de récolte si les organes récoltés sont contaminés.

En 2005, la mise en évidence de la contamination de poissons et crustacés d'eau douce conduit à des arrêtés d'interdiction de pêche dans les rivières des communes comportant sur leur territoire des parcelles en bananeraies à l'époque chlordécone.

En 2008, la détection de chlordécone dans des organes récoltés autres que souterrains renvoie la responsabilité des agriculteurs au « paquet hygiène » : ils doivent se donner les moyens de garantir une production saine (même si des subventions européennes les aident à identifier le degré de pollution des sols de leurs exploitations).

En 2010, des animaux d'élevage sont détectés contaminés par les services vétérinaires après leur abattage. La séquestration à l'abattoir, libératoire si les analyses sont négatives, permet de protéger le consommateur, mais les éleveurs sont demandeurs de conseils de gestion pour éviter de produire des animaux contaminés [77].

ANNEXE 5 : Plan « chlordécone », un projet ambitieux

Pour répondre aux préoccupations de la population Antillaise concernant les effets de la pollution par la chlordécone, le gouvernement français a déjà mise en place trois plans d'action.

Les deux premiers plans d'action ont eu lieu entre 2008-2010 (national) et 2011-2013 (national et régional) [15][16]. Ils portaient sur :

- L'amélioration des connaissances sur : les caractéristiques de la molécule, la caractérisation de la pollution et de son évolution, transferts de la molécule dans les écosystèmes naturels (terrestres et marins) ou agricoles, effets de l'exposition à la chlordécone sur la santé des personnes et études épidémiologiques, caractérisation de l'exposition des populations (habitudes alimentaires et contamination des denrées alimentaires) ;

- La protection des populations à travers des plans de contrôle du respect des normes de contamination des denrées alimentaires ;

- Le développement et le renforcement de moyens régionaux de mesure (laboratoires d'analyse) ;

- La sensibilisation de la population à travers des actions de communication et à travers le programme JAFA (JARDins FAMILIAUX).

Le troisième plan d'action interministériel annoncé en 2013 est établi jusqu'à 2020. Il existe 4 grands axes de mesures à prendre en compte :

Axe 1 : Élaborer localement une stratégie de développement durable dans l'objectif d'améliorer la qualité de vie des populations dans un contexte de pollution :

Poursuivre les mesures de chlordécone dans les sols agricoles et mettre à disposition ces cartes. Renforcer le partage d'information sur les avancées des connaissances.

Poursuivre l'information et l'accompagnement des autoconsommateurs de denrées végétales et animales afin de réduire les risques d'exposition à la chlordécone (via notamment les programmes JAFA)

Axe 2 : Favoriser une approche de prévention du risque sanitaire et de protection des populations dans une stratégie de réduction de l'exposition

Poursuivre la surveillance des denrées alimentaires produites, consommées et mises sur le marché en Martinique et en Guadeloupe.

Mettre en place de façon opérationnelle le centre antillais de toxicovigilance.

Poursuivre l'étude de consommation alimentaire (KANNARI 1) et d'imprégnation (KANNARI 2) de la population antillaise et procéder à une nouvelle évaluation de l'exposition.

Réévaluer les risques et les niveaux d'exposition pour adapter les mesures de gestion.

Effectuer un bilan des données fournies par les registres antillais de cancers et de malformations congénitales et mettre à disposition de la population l'ensemble de ces informations.

Axe 3 : Poursuivre les actions de recherche

Mettre en place une coordination scientifique finalisant l'analyse les informations et données recueillies dans l'étude déjà réalisée (Karuprostate) et en poursuivant la réalisation d'études entamées en 2013 (Madiprostate)

Poursuivre l'acquisition de données et l'analyse des résultats issus de la cohorte Timoun.

Faire prioriser par le Groupe InterAlliance (GIA) les actions recherche dans les domaines de la santé humaine, la santé animale, l'environnement et les sciences humaines, économiques et sociales

Axe 4 : Enjeux socio-économiques [15]

Accompagner les pêcheurs dans l'adaptation structurelle de la pêche à la pollution par le chlordécone, dans un cadre partenarial entre l'Etat, les collectivités locales et les acteurs socio-économiques.

Accompagner les agriculteurs potentiellement impactés par la pollution à la chlordécone en vue de faciliter leur reconversion vers d'autres activités et/ou l'adoption de nouvelles techniques de production et de transformation de la production adaptées.

Renforcer les actions d'accompagnement technique auprès des professionnels de l'agriculture potentiellement impactés

ANNEXE 6 : Évaluation de l'exposition au chlordécone et du risque sanitaire : un travail colossal. Gestion des risques.

Exposition directe :

Celle-ci a pu être mesurée à quatre reprises lors de différentes études :

- **chez des hommes adultes** à l'occasion de l'étude sur la fertilité masculine. La molécule était détectée chez 88 % des hommes (limite de détection LOD à 1 µg/L) ; son taux sanguin était légèrement plus élevé chez les hommes travaillant au sein des bananeraies (médiane à 6,3 µg/l versus 5,5 µg/dl chez les hommes ne travaillant pas en secteur agricoles, $p < 0,05$) [23]. Lors de l'étude Karuprosate, le chlordécone plasmatique a été dosé chez plus de 1200 hommes : 66 % des hommes prélevés avaient un taux supérieur à 0,25 µg/l (21 % entre 0,25 et 0,47 ; 22 % entre 0,47 et 0,9 ; et 23 % un taux supérieur à 0,9 µg/l) [20].
- **chez les femmes et les enfants** : dans l'étude Hibiscus réalisée en Guadeloupe en 2003, le chlordécone plasmatique a été mesuré chez 113 femmes parturientes et 109 nouveau-nés (sang du cordon) ainsi que dans 101 prélèvements du colostrum et 52 prélèvements de graisse sous-cutanée maternelle. Cette étude a été couplée à un questionnaire portant sur la fréquence de consommation, avant le début de la grossesse, de denrées alimentaires susceptibles d'être contaminé par le chlordécone. Le chlordécone a été détecté dans la majorité des prélèvements de sang maternel (87 % des échantillons analysés ; LOQ égale à 0,5 ng/ml plasmatique) et dans moins de la moitié des prélèvements de lait maternel (38 % des échantillons analysés ; LOQ égal à 5ng/g de lipides ou 0,12ng/ml de lait) [78]. Enfin, l'étude Timoun montrait que 88 % des femmes enceintes avaient un taux de chlordécone détecté à 0,33µg/dl en moyenne [15]. Ces résultats ont été détaillés et publiés en 2011 dans le cadre du bilan actualisé des risques sanitaires visibles ci-dessous (**Tableau A6.1**).

Tableau A6.1 : Distribution des concentrations plasmatiques en chlordécone chez des populations antillaises [68]

Tableau 1 Distribution des concentrations plasmatiques en chlordécone chez les populations antillaises / <i>Table 1 Plasma chlordecone concentration in French West Indies populations</i>										
Population	Âge	Période	Effectifs	Limite de détection (µg/L)	% de valeurs > LDD***	Distribution (µg/L)				
						Minimum	p25	p50	p75	Maximum
Hommes										
Ensemble			100		88	< LDD	3,3	5,2	9,3	104,5
dont salariés agricoles de la banane*	20-45	1999-2001	42	1,50	90	< LDD	4,3	6,3	17,1	104,5
dont salariés hors secteur agricole			45		91	< LDD	2,3	5,5	9,0	24,3
Ensemble (Étude Karuprostate)										
dont travailleurs agricoles de la banane*	45-90	2004-2007	66	0,25	79	< LDD	0,3	1,0	2,3	49,1
dont travailleurs hors secteur agricole			406		65	< LDD	0,3	0,5	1,3	44,4
Femmes enceintes										
Ensemble (Étude Hibiscus)	17-45	2003	112	0,50	87	< LDD	1,2	2,2	3,9	16,6
Ensemble (Étude Timoun)	17-46	2004-2007	371	0,25	62	< LDD	< LDD	0,4	0,9	19,3
Nouveau-nés										
Ensemble (Étude Hibiscus)	0**	2003	109	0,50	61	< LDD	< LDD	0,7	1,2	3,7
Ensemble (Étude Timoun)	0**	2004-2007	265	0,25	28	< LDD	< LDD	< LD	0,3	22,9

* Exclusivement activité agricole dans la culture bananière ; ** À la naissance ; *** Limite de détection de la méthode analytique.

Chez les hommes ayant exercé une activité professionnelle dans la culture bananière, les concentrations plasmatiques apparaissent toujours plus élevées que dans le reste de la population. Cela traduit en partie des expositions antérieures, du temps où le chlordécone a été utilisé. Dans les autres cas (hommes non-salariés agricoles, femmes enceintes et enfants), la présence de chlordécone indique une contamination par la voie alimentaire (dont l'allaitement maternel pour les enfants allaités) ou, dans le cas des nouveau-nés, par passage transplacentaire au cours de la grossesse [79].

Exposition indirecte, via les enquêtes alimentaires

Une première évaluation des habitudes alimentaires en Martinique via l'enquête ESCAL [17] (de 2003 à 2004 auprès de 1500 individus) et en Guadeloupe via l'enquête CALBAS [19] (de 2005 auprès de 537 individus) qui ciblait les population de plus de 3 ans. Les habitudes alimentaires des femmes enceintes et enfants furent relayées via les études Hibiscus et Timoun détaillées plus haut [78][15].

Des données concernant les habitudes alimentaires ont été croisées avec des données de contamination des aliments issues de plans de contrôle et de surveillance. A partir des dosages de chlordécone dans le lait maternel réalisés dans l'étude Hibiscus [78], l'Afssa a mené une

évaluation des risques liés à l'exposition via l'allaitement maternel [80], ce qui a permis d'évaluer l'exposition alimentaire au chlordécone des nourrissons et jeunes enfants à partir des données de contamination des aliments et des données de consommation recueillies dans le cadre de la cohorte Timoun [15][18]. Les résultats sont résumés dans le **Tableau A6.2** où la limite tolérable d'exposition chronique (ou valeur toxicologique de référence, VTR) a été définie à 0,5 µg/kg poids corporel/jour sur la base d'effets néphrotoxiques observés dans une étude long terme chez le rat.

Tableau A6.2 : Estimation de l'apport alimentaire en chlordécone et du pourcentage de personnes dépassant la valeur toxicologique de référence (VTR) aux Antilles [79]

Étude	Population	Origine des données de contamination	Sujets	Moyenne (µg/kg poids corporel/j)	% >VTR	Principaux contributeurs	
Escal (2003-2004)	Générale > 3 ans Martinique (n=2 114)	Plans de surveillance et de contrôle	Martinique ZC*				Carotte, dachine, patate douce, igname, poulet, melon, concombre, tomate
			3-5 ans	0,49	29,6		
			5-15 ans	0,34	20,9		
			> 16 ans	0,27	15,6		
			Martinique ZNC*				
			3-5 ans	0,11	0		
5-15 ans	0,08	0					
> 16 ans	0,05	0					
Escal et Calbas (2003-2005)	Générale > 3 ans Martinique (n=2 114) et Guadeloupe (n=790)	Reso Martinique (ZC et ZNC) et Guadeloupe (ZC)	Martinique ZC				Poissons marins, chou caraïbe, concombre, banane ti-nain, dachine, patate douce, carotte, corossol, banane fruit, igname
			3-5 ans	0,32	18,5		
			6-10 ans	0,25	8,6		
			11-15 ans	0,18	1,3		
			> 16 ans	0,15	0,2		
			Martinique ZNC				
			3-5 ans	0,10	0		
			6-10 ans	0,07	0		
			11-15 ans	0,06	0		
			> 16 ans	0,04	0		
Guadeloupe ZC							
3-5 ans	0,21	7,7					
6-10 ans	0,15	3,7					
11-15 ans	0,11	3,6					
> 15 ans	0,09	0,2					
Timoun (2004-2007)	Enfants 18 mois (n=240)	Reso Guadeloupe (ZC et ZNC)	ZC	0,078	0	Lait, dachine, chou caraïbe, choux, crustacés	
			ZNC	0,051	0		
Hibiscus (2003)	Nourrissons allaités Guadeloupe**	Reso Guadeloupe (ZC)	Âge				
			0-6 mois	0,034	0,08		
			2 ^{ème} semaine	0,041	0,22		
Timoun (2004-2007)	Femmes enceintes Guadeloupe (n=800)	Reso Guadeloupe (ZC)	ZC	0,07	0	Produits de la mer, légumes racines, cucurbitacées	
			ZNC	0,02	0		

*ZC : zone contaminée ; ZNC : zone non contaminée.

**Modélisation sur la base de données bibliographiques sur les volumes de lait consommés durant l'allaitement.

Gestion du risque

L'AFSSA a travaillé (via les enquêtes alimentaires CALBAS, ESCAL, RESO) de 2003 à 2008 pour définir des limites maximales de résidus admissibles pour la population humaine, compte tenu des valeurs toxicologiques de référence et des coefficients de sécurité classiquement édictés par l'OMS : cette LMR limite maximal de référence a été fixée à 50 µg/kg. Le ministère de la Santé a décidé en 2008 de se rapprocher des normes européennes par défaut en fixant cette limite à 20 µg/kg, surprotégeant ainsi les consommateurs par rapport à la norme OMS [77].

Cela permet également cerner certaines sous-populations à risque ainsi que de nouvelles denrées potentiellement contaminées.

■ Les enfants de 3 à 6 ans et les autoconsommateurs de poissons étaient potentiellement davantage exposés que le reste de la population.

■ La contamination des denrées issues de circuits informels (autoproduction, don et bord de route) était très peu renseignée alors que ces denrées sont susceptibles de présenter de forts niveaux de contamination, d'où l'importance d'acquérir davantage de données.

Les arrêtés ministériels ont intégré ces limites maximales. Les instances européennes ont été saisies pour introduire ces LM provisoires dans le cadre réglementaire communautaire. Suite aux différentes expérimentations, les analyses des données couplées entre le sol et la plante ont montré que les teneurs en chlordécone dans les « légumes racines » ne dépassent jamais 1/5^{ème} de celles du sol.

En décembre 2017, l'ANSES a actualisé ses données dans son dernier rapport d'expertise (résultats de l'étude KANNARI), dans laquelle 849 adultes et 257 enfants guadeloupéens, 876 adultes et 226 enfants martiniquais ont participé. L'étude Kannari a permis de caractériser l'exposition de la population générale et de différentes sous-populations des Antilles préalablement identifiées comme étant potentiellement sur-exposées. Il est constaté que la consommation de denrées produites en zone contaminée peut entraîner des expositions supérieures à la valeur toxicologique de référence chronique pour les populations ne respectant pas les recommandations actuelles de consommation. Par ailleurs, les œufs provenant de circuits non contrôlés ont été identifiés comme aliments à risque d'augmenter la VTR. Les individus s'approvisionnant majoritairement en circuits contrôlés ne présentent pas de dépassement de la valeur toxicologique de référence et il n'y a pas eu d'actualisation des seuils déjà émis [81].

