

RAPPORT D'EXPERTISE

REPOSES AUX QUESTIONS

N° du Parquet : 0807490071

N° d'instruction : 2412/12/8

LUC MULTIGNER

JEAN-FRANCOIS NARBONNE

31 Aout 2013

1 : Dresser un historique de l'utilisation du chlordécone aux Antilles à partir de 1981 : de son autorisation à son interdiction.

REPONSE :

Il est important de signaler que le chlordécone, sous la formulation commerciale de Képone, fut autorisé aux Antilles en 1972. Ce sont les événements intervenus aux USA à Hopewell et l'arrêt de sa production en 1975 qui interrompirent son utilisation aux Antilles vers la seconde moitié de la décade 1970-1980.

La « réutilisation » du chlordécone aux Antilles, sous la dénomination commerciale de Curlone, débuta en 1981 suite à une nouvelle autorisation. Son usage se prolongea jusqu'en 1993 où il fut définitivement interdit.

Le détail des circonstances et des modalités d'autorisation légales du chlordécone par les autorités françaises au cours des périodes comprises entre 1972 et 1993 sont explicités dans deux documents récents :

L'autorisation du chlordécone en France, 1968-1981. Éléments historiques sur l'arrivée du chlordécone en France entre 1968 et 1981. Matthieu Fintz. Décembre 2009. Anses.

Document accessible sur :

<http://www.anses.fr/sites/default/files/documents/SHS2009etPlanChlor01Ra.pdf>

La saga du chlordécone aux Antilles françaises. Reconstruction chronologique 1968-20081. Pierre-Benoit Joly. Décembre 2010. Inra/SenS et Ifris.

Document accessible sur :

<http://www.anses.fr/sites/default/files/documents/SHS2010etInracol01Ra.pdf>

Notons que l'usage du chlordécone aux Antilles a été, sur toutes les périodes où il a été employé, consacré exclusivement à la lutte contre le charançon du bananier, et ce dans un cadre professionnel. A notre connaissance, aucune distribution ou vente en a été faite au grand public.

De plus amples détails sont apportés dans les rapports d'expertise du Dr Luc Multigner et du Pr Jean François Narbonne.

2 : Décrire, le cas échéant, les effets néfastes du chlordécone sur l'être humain en envisageant les différents modes d'exposition (contact, inhalation, ingestion, voie transplacentaire...) et en précisant les conditions de survenue des effets.

REPONSE :

A ce jour, les effets néfastes chez l'Homme attribués comme conséquence d'une exposition au chlordécone sont les suivants :

a) le développement d'un syndrome toxique, également appelé syndrome du Képone, entraînant des troubles neurologiques, neurocomportementaux et testiculaires, dans des circonstances d'exposition professionnelle – usine de fabrication et conditionnement du chlordécone - entraînant une exposition par voie orale, cutanée et inhalatrice et conduisant à une concentration plasmatique supérieure à 200 µg/L chez des individus adultes. Ce syndrome est caractérisé par :

- des atteintes neurologiques et neurocomportementales caractérisées principalement par des tremblements des membres, des signes de nervosité, d'anxiété, d'irritabilité, des troubles de la mémoire récente, ainsi que par la présence d'hypersensibilité à des stimuli extérieurs (auditifs),
- des atteintes testiculaires caractérisées par la diminution du nombre et de la mobilité des spermatozoïdes,
- la présence d'une hépatomégalie.

De plus amples détails sont apportés dans les rapports d'expertise du Dr Luc Multigner et du Pr Jean François Narbonne.

b) un accroissement du risque de survenue du cancer de la prostate dans des circonstances d'exposition comprenant la voie orale, du fait de la contamination des denrées alimentaires, mais n'excluant pas la voie cutanée et inhalatrice chez ceux qui auraient été exposés professionnellement au chlordécone, conduisant à une concentration plasmatique inférieure à 50 µg/L chez des individus adultes.

De plus amples détails sont apportés dans les rapports d'expertise du Dr Luc Multigner et du Pr Jean François Narbonne.

c) un accroissement du risque de présenter un plus faible score sur l'échelle de développement de la vitesse d'acquisition d'information visuelle et de la motricité fine chez des nourrissons et jeunes enfants, dans des circonstances d'exposition par voie trans-placentaire, du fait de l'exposition maternelle (essentiellement par voie orale en lien avec la consommation de denrées alimentaires contaminées) et conduisant à une concentration plasmatique des nouveau-nés inférieure à 25 µg/L).

De plus amples détails sont apportés dans les rapports d'expertise du Dr Luc Multigner et du Pr Jean François Narbonne.

3 : Préciser l'état des connaissances en la matière entre 1981 et 1993, ainsi que pour la période allant de 1994 à aujourd'hui.

REPOSE :

Il est important de signaler que l'essentiel des connaissances sur la toxicité du chlordécone chez l'animal de laboratoire et de ses effets néfastes chez l'Homme ont été acquises avant 1981 (cf rapports d'expertise du Dr Luc Multigner et du Pr Jean

François Narbonne) à partir de données industrielles et académiques. Il s'agissait principalement, pour rappel, de :

- chez l'Homme adulte : troubles neurologiques et neurocomportementaux ; atteintes testiculaires,
- chez l'animal de laboratoire : troubles neurologiques et neurocomportementaux ; atteintes testiculaires et ovariennes entraînant des troubles de la reproduction ; développement de tumeurs hépatiques ; potentialisation des effets induits par des agents hépatotoxiques.

L'état des connaissances au cours de la période 1981 à 1993 (détaillés dans les rapports d'expertise du Dr Luc Multigner et du Pr Jean François Narbonne) comprend celui déjà décrit avant 1981 ainsi que des nouvelles données montrant des atteintes neurologiques et neurocomportementales à la naissance et au cours du développement post-natal suite à une exposition maternelle au cours de la gestation. Ce sont ajoutés de nombreux travaux destinés à comprendre les processus mécanistiques, au niveau moléculaire et cellulaire, à l'origine des effets toxiques décrits antérieurement.

L'état des connaissances de 1994 à nos jours (détaillés dans les rapports d'expertise du Dr Luc Multigner et du Pr Jean François Narbonne) comprend celui déjà décrit avant 1994 ainsi que celui acquis, principalement, lors des études épidémiologiques réalisées chez les populations antillaises. Ces travaux ont abouti à la mise en évidence d'un accroissement de risque de survenu du cancer de la prostate ainsi que du risque de présenter un plus faible score à des tests neurocomportementaux visant à évaluer la vitesse d'acquisition d'information visuelle et/ou le développement moteur (motricité fine) chez des nourrissons (7 mois) et jeunes enfants (18 mois). Ce sont ajoutés de nombreux travaux destinés à mieux comprendre les processus mécanistiques, au niveau moléculaire et cellulaire, à l'origine des effets toxiques décrits antérieurement et en particulier les propriétés hormonales du chlordécone.

4 : Dire s'il existe un risque sanitaire scientifiquement établi consécutif à l'utilisation du chlordécone pour le traitement des bananeraies et quelle en est la nature.

REPONSE :

Le risque est la probabilité de survenue d'un danger ou évènement néfaste. Schématiquement, la mesure du risque peut être estimée:

a) en comparant le risque mesuré à celui d'une valeur repère ou de référence comme celle représenté par les Valeurs des Référence Toxicologiques ou VTR (l'établissement d'une VTR pour une substance donnée est une démarche classique et habituelle en évaluation des risques, mais il existe d'autres approches mais qui ne seront pas détaillées ici). Rappelons qu'une VTR est calculée sur la base de la dose la

plus faible entraînant un effet néfaste (effet critique) et de facteurs de sécurité. Ces facteurs de sécurité sont généralement d'un facteur 100 lorsque l'effet critique a été constaté chez l'animal de laboratoire et de 10 lorsque l'effet critique a été constaté chez l'Homme (situation moins habituelle).

Les travaux menées aux Antilles par les agences sanitaires, au cours de la dernière décennie, ont estimé les doses d'exposition journalières au chlordécone de la population et de sous-groupes de la population et ont été comparés à la VTR chronique du chlordécone (une VTR chronique correspond à une dose ingérée acceptable pour une longue période, plusieurs années consécutives). Les résultats, exprimés en pourcentage de dépassement de la VTR sont détaillés dans les rapports d'expertise du Dr Luc Multigner et du Pr Jean François Narbonne. **On peut donc conclure, qu'au cours de la dernière décennie, du fait de l'emploi du chlordécone dans les bananeraies, une fraction de la population présentait des situations dite à risque** (par exemple 15,6 % pour la population de plus de 16 ans en Martinique au cours de la période 2003-2004).

Si bien la mise en évidence d'un dépassement de VTR doit inciter les autorités à prendre toutes les mesures nécessaires pour réduire les expositions, un dépassement qui serait observé chez un individu ne veut pas dire pour autant que cet individu développera avec certitude un effet sanitaire. Pour mieux approcher cette certitude, il faudrait tenir compte de l'ampleur de ce dépassement. La VTR chronique du chlordécone est de 0,50 µg/kg p.c./j. Si on reprend l'exemple cité ci-dessus dans la population de plus de 16 ans, l'exposition estimée par voie orale (alimentaire) la plus élevée observée chez un individu était de 0,76 µg/kg p.c./j. Parmi les enfants de 3 à 5 ans, le pourcentage de dépassement a été estimée à 29,6 % avec une exposition journalière maximum de 1,56 µg/kg p.c./j. Ces chiffres montrent, qu'en valeur absolue, l'ampleur du dépassement est modeste.

Notons que la valeur actuelle de la VTR chronique a été établie à partir d'un effet critique observé chez les rongeurs (toxicité rénale) et qui n'a jamais été constaté chez l'Homme. Si ce constat s'avérait être exact, alors la VTR chronique actuelle serait d'autant plus protectrice. Néanmoins, cette VTR ne tiens pas compte des données les plus récentes, en particulier celles provenant des études épidémiologiques menées aux Antilles ces dernières années.

Par ailleurs, ces estimations de risques ne concernent que la dernière décennie. Elles ne préjugent pas des risques présents au cours des années antérieures, en particulier à l'époque où le chlordécone était utilisé dans les bananeraies, chez les travailleurs du secteur bananier, leurs familles et les résidents à proximité des bananeraies. Malheureusement, il sera impossible d'établir des risques du fait du manque de recueil de données d'exposition au cours de ces années antérieures. Toutefois, il est vraisemblable que les dépassements de VTR et l'étendu de ces dépassements aient été plus importants que ceux estimés récemment aux Antilles.

b) en comparant la probabilité de survenue d'un danger entre des sujets dits exposés à des sujets non exposés. Il s'agit ici d'un risque relatif tel qu'il est calculé dans des études épidémiologiques.

Dans le cas des études portant sur le risque de cancer de la prostate, tout en tenant compte des limites inhérentes, il a été observé que les sujets présentant une concentration plasmatique en chlordécone supérieure à 1 µg/L au moment de la réalisation de l'étude (ils représentent approximativement 22 % de la population de sexe masculin âgés entre 45 et 75 ans) présentent un risque augmenté de 77 % de survenue de cancer de la prostate comparé à ceux qui ont des concentrations plasmatiques en chlordécone inférieures à 0,25 µg/L.

Il faut noter que l'estimation de ce risque a été faite en 2010 sur des sujets inclus dans l'étude au cours de la période 2004-2007 et sous l'hypothèse que la mesure ponctuelle du chlordécone dans le sang est un reflet de l'exposition antérieure sur plusieurs dizaines d'années (ce qui est vraisemblable tenant compte de la demi-vie prolongée du chlordécone dans l'organisme, de la contamination permanente des ressources alimentaires depuis le milieu des années 1970 et de la durée médiane d'exposition de la population étudiée estimée à 30 ans).

5 : Dire s'il existe un lien de causalité établi entre une quelconque pathologie humaine et une exposition au chlordécone, qu'il s'agisse d'une exposition par contact, inhalation, voie transplacentaire, ou ingestion, notamment par le biais de produits de l'agriculture cultivés sur des terres contaminées. Dans l'affirmative, dire si ce lien de causalité est établi et connu entre 1981 et 1993, et entre 1994 et aujourd'hui.

REPONSE :

Dans le domaine du vivant, la relation existante entre l'exposition à un agent, environnemental, constitutionnel ou génétique, et la survenue d'un effet néfaste est rarement expliquée par une cause unique. Néanmoins, la causalité peut être approchée dans des modèles expérimentaux utilisant des animaux de laboratoire lors d'essais toxicologiques où de nombreux facteurs sont contrôlés et l'exposition généralement unique. Mais il faut garder à l'esprit que même dans ces conditions, des facteurs constitutionnels ou génétiques peuvent moduler la réponse toxicologique. C'est le cas des effets immunologiques du chlordécone qui se manifestent uniquement chez des animaux génétiquement susceptibles. Toutefois, sous réserve de reproductibilité et de rigueur scientifique dans la démarche, les études expérimentales peuvent conclure à un certain degré de causalité ou de relation hautement vraisemblable. Les études épidémiologiques chez l'Homme apportent rarement des preuves de causalité. Pour cela, plusieurs critères sont nécessaires tels que la prise en compte de facteurs confondants, la plausibilité biologique, la reproductibilité des observations par des études indépendantes et, qui plus est, en absence de biais de sélection et de mesures des expositions.

Les circonstances d'exposition humaine au chlordécone qui se sont produites à Hopewell chez des travailleurs d'une usine de production du chlordécone et qui ont

révélé la présence de troubles neurologiques et neurocomportementaux, s'assimilent à une situation quasi expérimentale. Les circonstances de l'exposition, la relation dose-effet observée, la mesure objective de l'exposition, l'observation d'une diminution de certains troubles proportionnelle à la diminution de l'exposition interne, le très grand nombre de travaux reproduisant ces troubles chez de nombreuses espèces animales ainsi que l'identification de mécanismes biologiques expliquant, au moins partiellement, la genèse de ces troubles, **permettent d'affirmer l'existence d'un lien de causalité hautement vraisemblable entre l'exposition humaine au chlordécone, par voie orale, cutanée ou par inhalation, et la survenue de troubles neurologiques et neurocomportementaux. Ce lien de causalité était établi avant 1981 et de ce fait également dans les années qui suivirent, période de 1981 à 1993 et de 1994 à nos jours.** A ce jour, aucune donnée n'a infirmé cette relation.

On peut s'interroger légitimement si ces effets se sont effectivement manifestés ou pas aux Antilles. A ce jour il n'existe aucune publication, document ou témoignage rapportant l'existence du syndrome neurologique caractérisant l'exposition au chlordécone. Bien évidemment, cela ne veut pas dire pour autant qu'il ne s'est pas produit, mais on l'ignore. L'absence de données d'exposition humaine lors de la période d'usage du chlordécone aux Antilles empêche toute prédiction.

Concernant les effets observés en lien avec le cancer de la prostate, la relation avec l'exposition au chlordécone et mise en évidence dans le cadre d'études épidémiologiques aux Antilles, tenant compte des circonstances d'exposition et des caractéristiques cancérigènes et hormonales du chlordécone, est très plausible, mais elle ne peut, formellement, s'assimiler à un lien causal.

Concernant les effets observés en lien les scores du développement à l'âge de 7 et 18 mois, la relation avec l'exposition au chlordécone et mise en évidence dans le cadre d'études épidémiologiques aux Antilles, tenant compte des circonstances d'exposition et des caractéristiques neurotoxiques et hormonales du chlordécone, est plausible mais elle ne peut, formellement, s'assimiler à un lien causal.

6. Faire plus généralement toute remarque utile.

REPONSE :

Plusieurs aspects doivent être soulignés.

a) Le chlordécone (parfois dénommé Merex) ne doit pas être confondu avec le Mirex (également dénommé perchlordécone), un insecticide organochloré structurellement très proche du chlordécone. Mais en dépit de cette similitude, son profil toxicologique ainsi que son métabolisme et toxicocinétique sont profondément différents de celui du chlordécone. Le Mirex a été employé aux Antilles pour lutter contre la fourmi manioc. Son usage semble avoir été ponctuel. Les données de N Cavelier (Inra), rapportées dans le mémoire de A Kermarec (1979-1980) déposé au Ministère de l'Environnement et du Cadre de Vie, montrent que le Mirex (également appelé perchlordécone) était parfois détecté comme contaminant de la faune sauvage en Guadeloupe mais à des

concentrations un millier de fois inférieur à celui du chlordécone. Le Mirex est réputé se transformer en chlordécone lorsqu'il est répandu dans l'environnement. On ne dispose d'aucune information sur les conditions d'autorisations et de retrait de cette substance en France ni de son tonnage ou circonstances d'emploi.

b) L'exposition des populations au chlordécone par voie orale en lien avec la contamination de denrées alimentaires est la conséquence de l'extrême persistance du chlordécone dans les sols et de sa grande capacité de transfert et d'accumulation tout le long de la chaîne trophique. Tant la faible capacité de dégradation biotique et abiotique du chlordécone que le constat d'une capacité de transfert et d'accumulation remarquable dans la chaîne trophique étaient connus avant 1981 aussi bien aux USA qu'aux Antilles.

c) La contamination des milieux naturels et des populations antillaise par le chlordécone suscite des inquiétudes et, de manière légitime, des interrogations sur leurs conséquences sanitaires. Si toutes les interrogations sont recevables, d'aucuns tiennent des propos ou des affirmations qui n'ont pas de fondement scientifique dans l'état actuel des connaissances. Sans vouloir les passer toutes en revues, il convient d'en souligner quelques-unes et d'y apporter des précisions.

- L'incidence élevée des cancers aux Antilles serait la conséquence du chlordécone. A l'exception notable du cancer de la prostate (voir ci-dessous), l'incidence de la majorité des cancers, y compris du cancer du sein, est moindre aux Antilles qu'en France métropolitaine.

- L'incidence élevée du cancer de la prostate serait la conséquence du chlordécone. Il est exact que les populations antillaises présentent une incidence particulièrement élevée de cancer de la prostate. Cela est en grande partie expliqué par les origines sub-sahariennes de la majorité de la population et l'accessibilité aux soins. L'incidence de ce cancer aux Antilles est similaire à celle observée parmi les populations dites afro-américaines aux USA et afro-caribéennes résidentes au Royaume Uni.

- le chlordécone serait à l'origine d'une incidence élevée des malformations congénitales. Selon les données récentes publiées par le Registre des Malformation des Antilles (REMALAN), le taux de malformations ainsi que leur répartition par types de malformation ne diffèrent pas de celles constatées en France métropolitaine.

Précisons que la question posée par le rôle étiologique éventuel d'un facteur (comme le chlordécone) dans la survenue d'une pathologie est une question bien différente à celle concernant les facteurs explicatifs d'une incidence ou de ses variations temporelles.

- Le chlordécone serait à l'origine des formes atypiques de la maladie du Parkinson prévalente aux Antilles. On ne dispose pas à ce jour d'éléments objectifs et scientifiques pouvant établir un tel lien. Notons que les troubles neurologiques imputables au chlordécone présentent des caractéristiques cliniques, biologiques, et anatomopathologiques qui les distinguent de ceux constatés dans la maladie de Parkinson y compris de sa forme atypique prévalente aux Antilles.

Questions subsidiaires :

1. *Quels étaient les dangers aigus et chroniques du chlordécone sur l'Homme connus de la communauté scientifique française, américaine et internationale entre 1981 et 1993 ?*

REPONSE :

Les dangers, aigus et chroniques, du chlordécone connus par l'ensemble de la communauté scientifique française, américaine et internationale entre 1981 et 1993 correspondent pour l'essentiel à ceux décrits avant 1981 (cf rapports d'expertises du Dr Luc Multigner et du Pr Jean François Narbonne).

Il faut noter que les données industrielles sur la toxicité du chlordécone, initialement confidentielles, ont été partiellement rendu publiques dans un ouvrage daté de 1963 et complètement en 1976 par l'EPA, l'agence de protection de l'environnement des USA.

Avant 1981, tout comme au cours de la période 1981-1993, l'ensemble des travaux portant sur les dangers du chlordécone étaient accessibles à la communauté scientifique moyennant l'interrogation/consultation des ressources bibliographiques Medlars, Index Medicus ou Current Content ainsi que des bibliothèques médicales et scientifiques.

2. *Entre 1981 et 1993 les données scientifiques disponibles au niveau international pouvaient-elles renseigner sur le métabolisme du chlordécone, sa demi-vie et sa toxicocinétique ?*

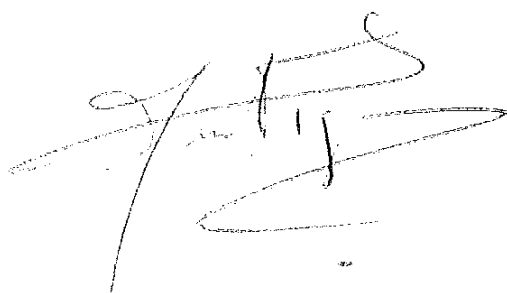
REPONSE :

Les données scientifiques disponibles au niveau international entre 1981 et 1993 tout comme celles décrites avant 1981 (cf rapports d'expertise du Dr Luc Multigner et du Pr Jean François Narbonne) pouvaient renseigner avec précision et détail sur le métabolisme, la demi-vie et la toxicocinétique du chlordécone.

Dr Luc MULTIGNER

A Pointe à Pitre,

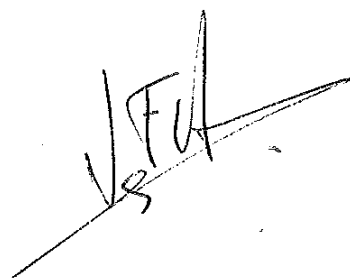
le 1^{er} Septembre 2013

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Luc Multigner', written in a cursive style.

Pr Jean-François NARBONNE

A Bordeaux,

le 1^{er} Septembre 2013

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Jean-François Narbonne', written in a cursive style.