

Plan Écophyto II – Appel à projets de recherche PNRPE  
Programme « 2016 »

« PK-CHLOR-ANTILLES »

**Développement d'un outil pharmacocinétique à base physiologie en appuie aux évaluations et à la gestion des risques sanitaires portant sur la contamination par le chlordécone des populations aux Antilles française.**

**0 – Références au plan Ecophyto**

Numéro et libellé de l'action Écophyto II dans lequel s'inscrit le projet :

**Axe 2 AMELIORER LES CONNAISSANCES ET LES OUTILS POUR DEMAIN ET ENCOURAGER LA RECHERCHE ET L'INNOVATION**

**Action 8 SUSCITER, ORIENTER ET COORDONNER LES PROJETS DE RECHERCHE POUR FAVORISER LA PLURIDISCIPLINARITE ET LA COOPERATION ENTRE TOUS LES ACTEURS**

Responsables du suivi : Céline Couderc-Obert, MEEM/CGDD/SR/Mission risques environnement santé, [SrL.Sr.Dri.Cgdd@developpement-durable.gouv.fr](mailto:SrL.Sr.Dri.Cgdd@developpement-durable.gouv.fr)

Date de la demande : 17 Février 2017

Mots clefs (5 au maximum): **Chlordecone, Antilles françaises, PBPK, Perturbateurs Endocriniens, Evaluation des Risques**

**1 – Bénéficiaire de la subvention demandée – identité**

Le bénéficiaire de la convention avec l'ONEMA Organisme employeur

**: Inserm U1085 - IRSET**

Représenté par *nom, prénom* : **DESMEDT Marianne**

Adresse : **DR Grand Ouest, 63 Quai Magellan, CS 32116, 44021 Nantes Cedex**

Téléphone + 33 (0)2 40 35 06 69

Mail: [marianne.desmedt@inserm.fr](mailto:marianne.desmedt@inserm.fr)

Nom et coordonnées (mail, téléphone, dont portable) du coordinateur scientifique du projet **MULTIGNER Luc; 590 (0)6 90 71 96 07 & +33 (0)6 88 66 04 88**

Nom et coordonnées (mail, téléphone) du correspondant au service juridique :

**DESMEDT Marianne ; [marianne.desmedt@inserm.fr](mailto:marianne.desmedt@inserm.fr); + 33 (0)2 40 35 06 69**

Nom et coordonnées (mail, téléphone) du correspondant au service financier :

**NOCCHI Estelle ; [estelle.nocchi@inserm.fr](mailto:estelle.nocchi@inserm.fr); [gpre.nantes@inserm.fr](mailto:gpre.nantes@inserm.fr)+ 33 (0)2 40 20 92 45**

Les partenaires du projet (si reversement de tout ou une partie des subventions accordées) :

**Team 1: MULTIGNER Luc – Inserm U1085-IRSET**

**Team 2: EMOND Claude - PKSH Inc, Québec, Canada**

Les modalités de reversement des subventions aux partenaires ci-dessus désignés doivent être clairement indiquées dans le plan de financement.

Nom de l'organisme, adresse, téléphone / mail des structures partenaires faisant l'objet d'un reversement de subvention ONEMA et coordonnées (mail, téléphone) des responsables du projet pour chaque partenaire.

**Equipe 1: INSERM U1085 – IRSET; + 33 (0) 2 23 23 61 69. MULTIGNER Luc; IRSET, 9 Avenue du Professeur Léon Bernard, 35000 Rennes; Luc.multigner@inserm.fr; + 590 (0)6 90 71 96 07; + 33 (0)6 6 88 66 04 88**

**Equipe 2: Simulations Physiocinétique Humaine (PKSH) Inc, n° 776010-8. EMOND Claude. 126 Rue Chatel, Repentigny, Québec. J5Z 3T6 Canada. claud.emond@pksh.ca. Tél : + 1 (514) 941 8005**

## **2 – En bref (résumé pédagogique en français en 5-10 lignes destiné au grand public)**

Les Antilles subissent une pollution historique au chlordécone, un insecticide perturbateur endocrinien utilisé dans le passé dans la culture bananière. La persistance de la molécule dans l'environnement entraîne une contamination des populations par la consommation de denrées alimentaires. L'objectif de ce projet est de développer un modèle mathématique dit pharmacocinétique à base physiologique chez l'homme pour le chlordécone. Ce modèle prédira la dose d'exposition externe à partir des concentrations sanguines mesurées (dose interne) obtenues dans le cadre des études épidémiologiques réalisées aux Antilles. Cet ensemble devrait permettre à terme d'améliorer les valeurs toxicologiques de référence, actuellement basées sur des données chez les rongeurs, et les limites maximum de résidus dans les aliments en fonction des expositions et des risques sanitaires effectivement présents dans la population concernée.

## **3 – Résumé court du projet (d'une ½ page à 1 page maximum)**

Le chlordécone est un insecticide organochloré présentant une toxicité neurologique et reproductive ainsi que des propriétés cancérogènes. Il est également reconnu comme étant un perturbateur endocrinien. Cet insecticide a été utilisé aux Antilles françaises (Guadeloupe et Martinique) de 1973 à 1993 pour lutter contre le charançon du bananier. De par sa très faible dégradation biotique ou abiotique, le chlordécone est très persistant dans l'environnement conduisant à une pollution permanente de soles bananières, actuelles et anciennes, ainsi que des eaux de surfaces et profondes. De nos jours, l'exposition humaine au chlordécone provient principalement de la consommation de denrées alimentaires contaminées. Des études épidémiologiques ont récemment identifié des effets sur la santé en lien avec les niveaux d'exposition environnementale de la population à cette molécule. Le but du présent projet est de développer, pour le chlordécone, un modèle pharmacocinétique à base physiologique (PBPK), chez l'Homme en utilisant une approche *in-silico*. L'objectif général est de développer un modèle PBPK (une approche prospective) permettant de prédire la dose d'exposition externe à partir des concentrations sanguines mesurées (dose interne) dans la population antillaise. La réalisation de cet objectif se déroulera en trois phases La première phase consistera à développer un modèle PBPK pour le chlordécone chez le rongeur à l'aide des nombreuses données pharmacocinétiques disponibles dans la littérature en tenant compte de l'ensemble des voies potentielles d'exposition. La deuxième phase consistera à extrapoler ce modèle du rongeur à l'Homme en fonction des données pharmacocinétiques disponibles tout en tenant compte des limites de validation. La troisième et dernière phase consistera à évaluer la capacité du modèle PBPK chez l'Homme à prédire les concentrations sanguines mesurées dans les populations des Antilles françaises, compte tenu de leurs caractéristiques individuelles. Le modèle PBPK que nous voulons développer pourra être utilisé par les agences sanitaires en charge de l'évaluation des risques sanitaires, pour estimer la dose critique dans un organe cible en lien avec un effet critique mais aussi pour effectuer une dosimétrie inverse afin d'estimer la distribution de l'exposition externe en fonction de la dose interne. En termes de santé publique, ce projet vise à améliorer l'évaluation qualitative et quantitative des risques pour la santé et, *in fine*, celle de la gestion des risques liée à la pollution environnementale au chlordécone.

## **4 – Contexte général et enjeux scientifiques et techniques (domaine concerné, problème posé)**

### **4.1 Pollution environnementale au chlordécone aux Antilles françaises.**

Le chlordécone (CD) est un insecticide organochloré avec des propriétés hormonales oestrogéniques bien définies [1]. Il a été intensément utilisé de 1973 à 1993 aux Antilles françaises pour lutter contre le charançon du bananier. Quelques années après son introduction, sa présence a été rapportée dans les

sols, les eaux des rivières, la faune sauvage ainsi que dans des végétaux comestibles se développant sur les sols pollués [2, 3]. Malgré ces signaux d'alerte, ce n'est qu'en 1999 que les autorités ont pris conscience de l'ampleur de la pollution des milieux environnementaux. Cette année-là, la mise en œuvre de la directive sur l'eau potable de l'Union Européenne aux Antilles a révélé la présence de CD à des concentrations élevées (jusqu'à 10 µg/L) dans des ressources en eaux destinées à la consommation et où la norme est de 0,1 µg/L. Des enquêtes ultérieures menées par les autorités sanitaires et en charge de la réglementation, ont révélé que la pollution au CD était largement présente dans les sols, les eaux de surfaces et souterraines, les sédiments du littoral, la faune terrestre et aquatique, certaines cultures et le bétail [4-6]. Ces observations ne sont pas surprenantes tenant compte de la faible capacité de dégradation biotique et abiotique de la molécule et de sa forte capacité à se bio-accumuler [7]. Des travaux de l'INRA ont estimé que la pollution au CD persistera dans les sols pendant des décennies voir jusqu'à 5 siècles pour certains type de sols [6]. Étant donné qu'une grande partie des eaux de consommation (distribution au robinet, eaux locales de source embouteillées) et des denrées alimentaires locales ont été retrouvées contaminées au CD, il était prévisible que la population soit également contaminée.

#### **4.2 Toxicité du chlordécone**

La toxicité et les effets indésirables d'une exposition au CD chez l'Homme ont été mis en évidence pour la première fois en 1975 à la suite d'un accident industriel impliquant des travailleurs de l'usine de production du CD dans la ville de Hopewell (Virginie) aux USA [8]. Les travailleurs ont montré des signes de toxicité prolongée impliquant le système nerveux central accompagné d'hépatomégalie ainsi que d'une atteinte de la qualité spermatique (diminution de la concentration et de la mobilité des spermatozoïdes) [8-12]. Ces symptômes et signes cliniques (syndrome du Képone) ont été observés chez des sujets présentant des concentrations sanguines en CD supérieures à 1 mg/L. Cependant, après arrêt de l'exposition, la plupart des signes et symptômes de ce syndrome ont progressivement diminués au cours des mois et années de manière concomitante avec la diminution des concentrations de la molécule dans le sang. [9-12]. Néanmoins aucun suivi sur le long terme ne fut réalisé.

Des études expérimentales chez des espèces aviaires et des mammifères ont montré des effets similaires à ceux rapportés chez l'Homme [7]. L'exposition gestationnelle et périnatale au CD chez des rongeurs ont également montré des effets néfastes sur le développement fœtal ainsi que des atteintes neurocomportementales chez la descendance [13-16]. Les expositions chroniques par voie orale chez le rongeur adulte ont entraîné une augmentation de l'incidence de tumeurs hépatiques par le biais d'un mécanisme de promotion tumorale [17, 18]. Une protéinurie constatée chez le rongeur [7], mais jamais observée chez l'Homme [19, 20], constitue l'effet néfaste le plus sensible chez le rat et représente l'effet critique retenu de nos jours pour déterminer les valeurs toxicologiques de références. Le CD présente des propriétés hormonales bien établies *in vivo* et *in vitro* [1, 21-24], en particulier oestrogéniques et progestagènes. Le CD est considéré comme un perturbateur endocrinien.

#### **4.3 Exposition des populations au chlordécone**

L'exposition au CD des populations résidentes aux Antilles a été estimée dans différentes études, directement en mesurant sa concentration dans des prélèvements biologiques (sang, lait, tissus adipeux) et indirectement par croisement de données de consommations alimentaires avec des données de contamination aux CD des denrées alimentaires [25]. Ces études ont confirmé que la majorité de la population (de 70 à 90 %) était contaminée et ce qu'elle que soit les sous-populations étudiées (femmes enceintes, nouveau-nés, enfants, adultes). Ceci correspond à une préoccupation majeure pour les autorités sanitaires et suscite une inquiétude importante pour la population quant aux répercussions potentielles sur la santé.

#### **4.4 Etudes épidémiologiques aux Antilles**

À partir de 1999, plusieurs études épidémiologiques ont été mises en place aux Antilles pour étudier l'impact sanitaire entraîné par l'exposition des populations au CD. Dans ces études, l'exposition a été estimée par la mesure de la concentration de la molécule dans le sang. Cette mesure est considérée comme un indicateur fiable de la charge corporelle en CD à un instant donné. Tenant compte de sa longue demi-vie dans l'organisme cette mesure constitue un proxy validé d'exposition antérieure [9]. Les concentrations sanguines en CD ont été associées à un risque accru de survenue du cancer de la prostate suivant une relation dose-dépendante significative [26, 27]. L'exposition au CD pendant la

grossesse a été associée à une diminution de la durée de la gestation et à un risque accru de prématurité [28] ainsi qu'à une diminution du risque d'hypertension gestationnelle [29]. L'exposition prénatale a été retrouvée associée de manière positive à: 1) une réduction non linéaire du poids de naissance des bébés mais que chez les mères présentant un gain excessif de poids important pendant leur grossesse [30]; 2) des modifications de l'indice de masse corporelle (IMC) à l'âge de 7 et 18 mois chez les enfants (garçons et filles) [31]; 3) une augmentation de la THS circulante chez les garçons à l'âge de 3 mois [32]; 4) une diminution linéaire de la préférence à la nouveauté et un risque plus élevé d'obtenir des faibles scores sur l'échelle neurocomportementale estimant le développement moteur fin à l'âge de 7 mois [33]; 5) un faible score sur l'échelle neurocomportementale du développement moteur fin chez les garçons à 18 mois [34]. Cependant, l'exposition au CD n'a pas été retrouvée associée aux paramètres estimant la fertilité masculine (analyse du sperme et concentrations sanguines en hormones reproductives) chez des hommes adultes [35] ni à une modification du risque de survenue d'un diabète gestationnel chez les femmes enceintes [29]. Des études préliminaires ont rapporté que les concentrations sanguines de CD sont associées à un risque accru de récurrence biochimique de la maladie après traitement par prostatectomie radicale chez les patients atteints de cancer de la prostate [36]. Une interaction significative a été retrouvée entre la présence d'un variant d'un polymorphisme fonctionnelle du gène codant pour l'aromatase (une enzyme clé dans la biosynthèse de œstrogènes) et l'exposition aux CD en lien avec le risque de survenue du cancer de la prostate [37]. D'autres études sont en cours d'analyses, concernant notamment l'évolution de l'hépatite chronique active chez des adultes en fonction des expositions au CD, ainsi que le développement staturo-pondéral et neurocomportemental des enfants à l'âge de 7 ans.

#### **4.5 Évaluation des risques.**

En absence de valeurs guides au niveau international, l'Agence française de la sécurité alimentaire (Afssa) a proposé en 2003 (AFSSA 2003) une valeur toxicologique de référence (VTR) chronique par voie orale de 0,5 µg CD/kg poids corporel (pc)/jour à partir d'une NOAEL de 0,05 mg/kg pc/jour basée sur la présence d'une protéinurie chez le rongeur. Une VTR aiguë de 10 µg CD/kg pc/jour a été également établie à partir d'une NOAEL de 1,25 mg/kg pc/jour basée sur des atteintes sur le système nerveux chez le jeune rat [38]. Ces VTR, basées sur des données toxicologiques fournies par ATSDR (1995) [39] et l'US-EPA (1986) [40], ont été confirmées par l'Institut National de la Veille Sanitaire en 2004 [41]. En 2005, l'Afssa a proposé des limites maximales de résidus (LMR) pour le CD en croissant les données d'enquêtes portant sur les comportements alimentaires et les données de contamination des denrées provenant de plans de contrôles et de surveillance puis en les comparant avec les VTR [42]. Ces limites ont été établies à 50µg CD/kg de poids frais pour les principaux vecteurs (légumes racines, concombres, carottes, melons, tomates et viande de volaille) et 200 µg/kg de poids frais pour d'autres aliments. En 2008, ces limites ont été réduites dans le cadre de l'harmonisation européenne des valeurs normatives pour les pesticides à 20 µg/kg de poids frais pour tous les aliments mis en vente.

#### **4.6 Quelles améliorations en termes d'évaluation et de gestion des risques pour la santé?**

L'évaluation des risques et une grande partie de la gestion des risques pour la santé liés à l'exposition au CD sont basés sur des VTR déterminées expérimentalement chez des rongeurs. La NOAEL a été établie en utilisant la protéinurie comme effet le plus sensible, quand bien même elle n'ait jamais été observée chez l'Homme [20, 43]. Ce critère d'évaluation est actuellement employé pour établir des niveaux acceptables d'exposition chez l'Homme. Idéalement, la référence la plus pertinente pour l'Homme serait celle d'une VTR établie chez l'Homme. Pour ce faire, il est nécessaire de disposer d'études épidémiologiques permettant d'associer les doses d'exposition (internes ou externes) aux événements de santé.

Ces dernières années nous avons réalisé de nombreuses études épidémiologiques aux Antilles (études transversales, cas-témoins et études de cohorte) et avons montré que l'exposition au CD est associée à des événements de santé avec des relations doses-effets monotones dans la plupart des cas. Cela représente une opportunité unique d'aller plus loin et une nouvelle étape serait de développer un outil prédictif reliant la mesure de la dose d'exposition interne à une dose externe d'exposition. Le développement de cet outil pourrait être utilisé par les organismes responsables de l'évaluation des risques pour élaborer une VTR chez l'Homme et pour, à partir de doses internes, calculer une dose

d'exposition externe (dosimétrie inverse). L'approche PBPK, qui de plus dispose de données chez l'Homme, est une procédure reconnue d'excellence par de nombreuses agences sanitaires en Europe et aux USA.

## **5 – Le projet concerné (descriptif du contenu du projet)**

### **5.1 Description détaillée des objectifs poursuivis (1 page maxi)**

#### **Objectif général**

L'objectif général de ce projet est de développer un modèle pharmacocinétique à base physiologique (PBPK) permettant de prédire une dose d'exposition externe à partir de la mesure des concentrations sanguines (ou dose interne) du chlordécone de la population antillaise exposée au chlordécone.

#### **Objectifs spécifiques**

1) Développer un modèle PBPK chez le mammifère (rongeur) pour le chlordécone en utilisant les données pharmacocinétiques disponibles tout en considérant les voies potentielles d'exposition. Ceci sera fait en procédant à une revue exhaustive de la littérature de même qu'une évaluation des logiciels de modélisation *Berkeley Madonna*, *acslX*, l'open source *R MathLab* de même que *Pk-Sim* pour identifier le plus approprié.

2) Extrapoler le modèle PBPK rongeur à l'Homme en fonction des données pharmacocinétiques disponibles dans la littérature, tout en tenant compte des limites de validation. Ceci sera fait par une analyse critique de la littérature. Le même logiciel sélectionné servira de plateforme pour ce modèle. La structure similaire utilisée pour l'objectif 1 sera utilisée à la fois pour l'homme, puis pour les femmes, des sous-routines mathématiques considérant les phases de gestation et d'allaitement seront ajoutées au modèle Homme.

3) Évaluer les capacités du modèle PBPK chez l'Homme à prédire les concentrations de CD sanguin mesurées dans la population aux Antilles en tenant compte des caractéristiques individuelles. La comparaison sera effectuée à la fois pour le modèle (rat et Homme) en utilisant l'ensemble de données de la littérature et une série de données aléatoires disponible de l'équipe I. Le décalage entre la simulation du modèle et l'ensemble de données sera évalué par une approche d'indice d'écart entre les valeurs simulées et les données de bio-monitoring ou expérimentales (*discrepancy index approach*).

4) Simuler avec le modèle PBPK la dose externe correspondante à la dose interne de CD en utilisant l'approche dosimétrie inverse (à différentes fenêtres de vie), puis d'estimer le transfert de CD de la mère au fœtus pendant la gestation. Pour se faire les données de la population Antillaise seront utilisées.

### **5.2 Originalité et caractère novateur du projet (0.5 page maxi)**

Lorsque les populations humaines sont exposées à des polluants chimiques environnementaux, les évaluations et la gestion des risques sont généralement basées sur des données d'exposition limitées et sur des données toxicologiques animales, parfois également limitées. Ce présent projet, proposant le développement d'un modèle PBPK appliqué à un perturbateur endocrinien, apparaît comme un outil unique et original pour valoriser les nombreuses données acquises à ce jour auprès de la population antillaise confrontée à une contamination au CD via l'alimentation. Il devrait à terme, en prenant en compte les données épidémiologiques, améliorer la pertinence des VTR et contribuer à une meilleure définition des doses journalières admissibles et/ou des limites maximales de résidus dans les denrées alimentaires.

### **5.3 Intérêt pour le plan Écophyto (0.5 page maxi)**

La pollution au CD des Antilles constitue, de par son intensité et étendue, la pollution environnementale à des pesticides la plus importante que la France n'est jamais connue. Le caractère permanent de cette pollution, l'étendue des sols pollués (1/5ème de la superficie cultivée en Guadeloupe et 2/5ème en Martinique) ainsi que la contamination parfaitement documentée des denrées alimentaires locales affectant une population de plus de 800.000 habitants et associé à la dangerosité la molécule, reconnue comme un perturbateur endocrinien, a conduit à la mise en place d'un plan d'action national (Plan National Chlordecone).

Pour diminuer tant que faire se peut les risques sanitaires, une approche pragmatique a été mise en place afin de réduire l'exposition des populations. Une telle approche, basée sur des VTR obtenues par des études expérimentales chez des animaux de laboratoire, a permis d'estimer un apport quotidien acceptable et à la mise en œuvre de mesures réglementaires telles que les limites maximales de résidus dans les denrées alimentaires. Le projet actuel, inclus en tant qu'action du Plan National Chlordecone III, devrait permettre d'optimiser les outils réglementaires actuellement employés dans le cadre des politiques de réduction des risques et de gestion des risques en proposant des valeurs guides directement observées chez l'Homme et non extrapolées à partir d'études animales avec toutes les incertitudes que cela comporte.

Le plan Ecophyto II a été mis en place dans le but de réduire l'utilisation, les risques et les impacts des pesticides. Il prévoit d'amplifier *les recherches pluridisciplinaires sur les risques et les impacts environnementaux et sanitaires relatifs aux pollutions des milieux associés aux produits phytosanitaires*. Il s'agit d'*aborder les voies et déterminants des expositions pour évaluer les actions de préventions et accompagner les politiques publiques en matière de réduction des risques*. Bien que le CD ne soit plus utilisé, les populations antillaises continuent à être exposées. Et comme le précise l'appel d'offres : *des molécules anciennes aujourd'hui interdites pourront également être considérées si cela peut conduire à des mesures de gestion*.

#### **5.4 Structuration du projet et méthodologie mise en œuvre :**

##### **Point de départ du projet**

La littérature rapporte la publication de quelques modèles pharmacocinétiques à base physiologique (PBPK) du CD chez les rats. Depuis la fin des années 1970, 4 modèles ont été développés pour décrire certains aspects concernant la cinétique du CD. Ainsi, un modèle PBPK a été développé en 1978 pour décrire la transition du CD dans tractus gastro-intestinal [46], un autre en 1996 pour simuler une interaction chimique entre le CD et le tétrachlorure de carbone [47], un troisième en 1998 pour décrire l'absorption et l'élimination percutanées du CD chez les animaux pré-pubères et adultes [48] et un quatrième développé pour décrire la séquestration hépatique du CD par des groupements sulfhydriles [49]. Bien que chaque modèle contient une caractéristique intéressante, aucun d'entre eux ne décrit l'exposition à vie entière ni n'intègre la gestation et l'allaitement nécessaires pour suivre la population lors d'exposition à un produit chimique persistant. Pour autant que nous le sachions, aucun modèle PBPK n'a été développé chez l'Homme pour le CD. Pour développer une modèle PBPK la meilleure approche rigoureuse pour consiste à suivre une méthodologie en 4 étapes [50].

I. Le premier niveau s'appelle la représentation conceptuelle du modèle. Il permet de définir la structure et de déterminer le nombre de compartiments requis suivant la complexité et l'état des connaissances. Cette structure reflète les caractéristiques du composé chimique interagissant avec les tissus biologiques. Cette étape comprend une description des différentes fonctions qui seront introduites dans le modèle, tel que les voies d'absorption, la distribution et la biotransformation dans les différents organes, liaison aux protéines ou autres fonctions importantes et enfin l'excrétion.

II. Le deuxième niveau consiste à définir les constituants du modèle PBPK en identifiant à partir de la littérature les paramètres physiologiques, biochimiques des composés animaux et physicochimiques du composé chimique qui seront introduits dans le modèle. Ce paramétrage reflète les données réelles selon les espèces modélisées.

III. Le troisième niveau consiste à sélectionner un logiciel pour décrire les équations pharmacocinétiques en prenant le langage considéré par la plateforme informatique. C'est au cours de cette étape que l'optimisation des paramètres pour lesquels une incertitude existe sur la valeur réelle est effectuée.

IV. Le quatrième niveau consiste à analyser le modèle pour estimer sa prévisibilité. C'est une étape dans laquelle le modèle est comparé à des données expérimentales différentes de celles utilisées pour l'optimisation. Une analyse de sensibilité des paramètres est effectuée afin d'établir quels paramètres présents dans le modèle sont les paramètres les plus sensibles. Cette étape est également un bon moment pour affiner le modèle afin d'augmenter la prévisibilité du modèle PBPK.

### Phase 1 (Équipe 2 : inclus l'étape 1 dans le diagramme de Gantt)

La phase 1 consiste à développer un modèle PBPK à durée de vie entière chez le rongeur (rat). Un modèle de vie entière varie de la naissance à l'âge avancé de l'animal (environ 2 à 3 ans). Ce modèle comprendra les compartiments les plus importants suivant le type de composé chimiques (p.ex. foie, tissu adipeux, rein, tissus faiblement perfusés, tissus richement perfusés, rein et cerveau). Cependant, des lacunes persistent dans la littérature pour soutenir la gestation et l'allaitement chez les rongeurs pour une exposition au CD. Ceci limite la contribution des rongeurs à la gestation et à l'allaitement maternel. Cependant, ces 2 étapes de vie ne sont pas directement et facilement extrapolable à l'Homme. Ainsi pour l'Homme, le modèle sera enrichi, car en plus des compartiments mentionnés ci-dessus, le modèle comprendra également un compartiment glande mammaire, le placenta et le fœtus, des sous-sections activées au moment de la grossesse et/ou lors de l'allaitement maternel (figure 1).

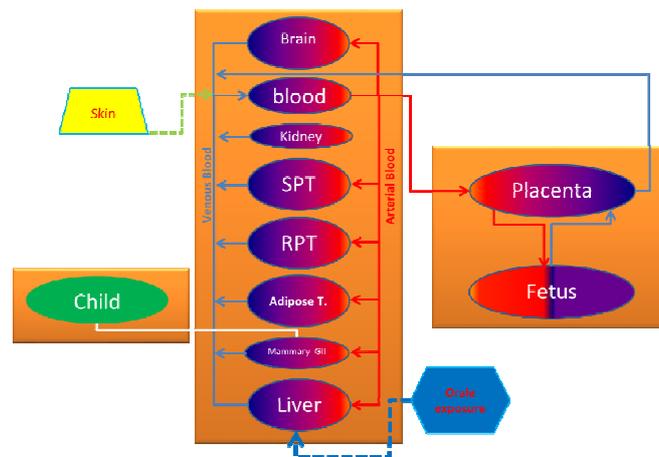


Figure 1: Représentation conceptuelle d'un modèle PBPK simulant l'exposition par voie orale ou cutanée du CD. Le tractus gastro-intestinal (TGI) est considéré comme la principale voie d'exposition. TRP: tissu fortement perfusés, PPT: tissu faiblement perfusés, cerveau, sang, rein, t. adipeux, g. mammaire, foie, placenta et fœtus.

Ce modèle comprendra les voies d'exposition orale et cutanée. Même si la contribution de la voie d'exposition cutanée est très faible par rapport à la voie orale, il se peut qu'elle ne soit pas négligeable pour certaines sous-populations telles que celles qui sont en contact direct avec des sols contaminés (à savoir : les enfants portant de la terre à leur bouche, ou les travailleurs agricoles). L'exposition par inhalation n'est pas retenue pour ce modèle, car il n'y a plus dépendance de ce produit de nos jours et le CD a une très faible volatilité. L'absorption intestinale est considérée comme rapide et se fait par diffusion passive suivant un gradient de concentration [48].

#### Principales connaissances sur la pharmacocinétique du chlordécone chez les rongeurs.

L'absorption du CD estimée après une dose unique de 40 mg/kg pc est d'environ 87,3% [51]. Cependant, des études chez les rats montrent que l'absorption cutanée du chlordécone est limitée [7, 52], soit de 4% après 24 heures d'exposition [48]. Une fois ingéré, le CD traverse la paroi intestinale et drainée dans la veine porte vers le foie. Dans le sanguin, la littérature rapporte que 15% du CD est lié aux érythrocytes [39]. Le chlordécone présente aussi des affinités pour les protéines circulantes (albumine) et tissus (principalement hépatique), ainsi que pour les lipoprotéines HDL [53]. Ces dernières sont préférentiellement associées au transport centripète du cholestérol, contrairement aux lipoprotéines LDL et VHDL associées au transport centrifuge du cholestérol. Nous considérerons dans ce projet un coefficient de partage apparent prenant en compte ces caractéristiques. Un coefficient de partage apparent indique que la distribution des composés lipophiles n'est pas seulement basée sur les fractions lipidiques comme l'on peut s'y attendre d'un composé ayant un log  $K_{ow}$  entre 4,5 et 6, mais aussi sur la présence de liaisons protéiques [48, 54]. Le CD ne subit aucune transformation métabolique connue chez les rongeurs rats et souris [55]. La demi-vie d'élimination plasmatique ( $T_{1/2}$ ) est

estimée à 80 jours chez le rat. L'élimination se fait principalement par excrétion biliaire, puis dans les selles [51, 55]. Cependant, en raison du cycle entéro-hépatique, le pourcentage réel d'élimination dans les selles est considérablement réduit. Le CD est également éliminé par le lait pendant la lactation [56]. Il a été possible de quantifier de petites quantités de CD dans les sécrétions gastriques et d'éliminer par l'urine, la salive ou la sueur est négligeable [7, 52, 57, 58]. Ces informations pertinentes seront décrites dans le modèle PBPK.

Lorsque les différentes fonctions ou caractéristiques pharmacocinétiques seront en place, nous ferons la paramétrisation du modèle qui consiste à identifier à partir de la littérature les constantes et variables qui seront utilisées. Les constantes physiologiques (flux sanguin, volume d'organes) proviennent de la littérature, mais aussi des institutions spécialisées telles que l'EPA des États-Unis ou l'IPCS de l'OMS [59-62]. Les données physicochimiques et biochimiques proviennent de la littérature scientifique [7, 46, 58, 63].

L'étape suivante consiste à décrire les équations en utilisant un logiciel pour générer des calculs d'analyse différentielle utilisés dans les simulations. Dans le cadre de ce projet, l'un des logiciels suivants *acslX*<sup>™</sup> (Aegis<sup>™</sup> Technologies Group, Inc. Huntsville, AL, États-Unis), logiciel *Berkeley Madonna*<sup>™</sup> (Université de Californie, CA, États-Unis), L'open source *R* ou encore *Pk-sim* (Bayer<sup>™</sup>) seront évalués pour identifier la plateforme la plus adéquate à être utilisé dans ce projet. Cependant, les auteurs ont une grande expertise dans *acslX*, *Berkeley Madonna* et *Pk-sim* ce qui influencera le choix de la plateforme retenue. Par la suite, des équations pour simuler les changements dans la quantité d'un produit chimique en fonction du temps dans le sang en présence de liaison au plasma et de la filtration des reins seront décrites dans le langage du logiciel utilisé, comme dans les exemples écrits ci-dessous :

$$\frac{dAb}{dt} = \left[ \begin{array}{l} (Qf \times Cfb) + (Qre \times Cvre) + (Qli \times Cvli) + (Qbr \times Cbrb) + \\ (Qk \times Cvk) + (QC \times Cb_{bound}) - \left( \frac{dP - gp}{dt} + \frac{dA_{urinary}}{dt} \right) \end{array} \right] - (Cb * QC)$$

Une équation montrant la variation de la quantité d'un produit chimique en fonction du temps dans un tissu donné pourrait prendre la forme suivante :

$$\frac{dAre}{dt} (mg / h) = Qre \left( Cb_{free} - \frac{Cre}{Pr e} \right)$$

Une série d'équations similaires sera décrite dans chacun des compartiments. Il s'agit de décrire la pharmacocinétique du CD dans le corps et de permettre l'inclusion des paramètres et fonctions de la cinétique énumérée précédemment pour ce composé. Une fois développés, les paramètres à partir de données non confirmées ou provenant d'autres espèces avec un certain degré d'incertitude seront optimisés dans le modèle intégré. Cette optimisation sera réalisée en comparant les données expérimentales à des valeurs mesurées de la substance. Il ne s'agit pas d'estimer la qualité prédictive du modèle, mais plutôt d'affiner les paramètres pour lesquels il existe peu d'informations sur les espèces décrites. Le modèle comprendra également des coefficients de partage de tissu / sang basé sur les rapports de concentration de tissu / sang à l'équilibre ou en fonction de l'équation de la fraction lipidique dans les compartiments analogues à l'exemple ci-dessous [64, 65].

$$P_{mw} = \frac{(1 + I_m) \cdot F_{wm} + P_{ow} \cdot F_{nlm} + I_m \cdot P_{aplw} \cdot F_{aplm} + (1 + I_m) \cdot P_{prw} \cdot F_{prm}}{(1 + I_w)}$$

La dernière étape de la construction du modèle PBPK est l'évaluation et sa prédictibilité. Cette partie comprend l'évaluation de la capacité prédictive du modèle PBPK et l'analyse de sensibilité pour tous les paramètres. La prédiction et la capacité du modèle représentent le lien entre les prédictions faites

par le modèle pour décrire les données expérimentales. Cette relation peut être caractérisée par une analyse statistique à partir d'indice de variabilité comparant la valeur mesurée à la valeur prédite [66]. L'analyse de sensibilité quantifie le degré de confiance d'une série de paramètres opérant dans le modèle [67]. Tous les logiciels énumérés plus tôt contiennent des sous-programmes pour optimiser et procéder à cette analyse de sensibilité. L'analyse de sensibilité permet de déterminer qu'elles sont les paramètres qui ont un impact majeur sur la dose interne ou la dose externe. Une fois que la reproductibilité adéquate du modèle a été vérifiée, le modèle est prêt à être extrapolé à l'Homme.

### **Phase 2 (Équipe 2; Inclus l'étape 2-4 dans le diagramme de Gantt)**

L'objectif de la phase 2 est d'ajuster le modèle de rat développé en phase 1 pour simuler la cinétique chez l'Homme. Cependant, comme nous voulons considérer l'Homme dans son ensemble, incluant l'homme, la femme, l'enfant, les périodes grossesse et l'allaitement, nous devons ajouter des descriptions mathématiques (sous-routines) au modèle rongeur. Ainsi les équations de croissance des organes seront adaptées à l'Homme. Nous remplacerons les volumes de chaque organe par des équations de croissance que notre groupe a développées pour l'Homme [68]. Nous ajouterons également les équations pour envisager une grossesse qui comprendra le fœtus, le placenta et les glandes mammaires, y compris les relais pour inactiver les fonctions en l'absence de grossesse et d'allaitement. Les données et les équations utilisées pour remplir ces sous-sections ont déjà été développées par notre équipe, notamment pour la réévaluation des dioxines [69, 70]. Puis nous utiliserons la même approche que pour l'évaluation à l'étape 1 soit, la prévisibilité du modèle PBPK et l'analyse de sensibilité pour tous les paramètres. La prédiction et la capacité du modèle représentent le lien entre les prédictibilités faites par le modèle et les données de bio-surveillance. En raison de ces nouvelles équations et de la complexité du modèle PBPK, une analyse de sensibilité est nécessaire pour estimer leurs impacts sur la population exposée au modèle PBPK du chlordécone.

Une autre façon d'extrapoler la concentration du modèle PBPK est de déterminer une dose équivalente humaine (HED) à partir d'une dose d'exposition animale basée sur le modèle animal PBPK. Le HED est une approche utilisant échelle allométrique empirique où la dose chimique correspondante entre les espèces est basée sur la normalisation de la dose à la surface corporelle. Cette approche présuppose qu'il existe des caractéristiques uniques sur les processus anatomiques, physiologiques et biochimiques parmi les espèces, et la différence possible dans le temps pharmacocinétique / physiologique s'exprime par la réduction allométrique [71].

### **Principales connaissances sur la Pharmacocinétique du Chlordécone**

L'évènement Hopewell a fait en sorte de générer plusieurs données provenant d'études humaines qui ont été publiées dans la littérature. Pour le CD, la demi-vie la sanguine est estimée entre 120 à 160 jours [9]. La concentration la plus élevée de CD chez l'Homme se trouve dans le foie. Le coefficient de partage (ratio concentration tissus sur sang) exprimé en poids humide pour le foie, le tissu adipeux, les muscles et de la vésicule biliaire sont de 15, 6,7, 2,9 et 2,5 respectivement [9]. Les coefficients de partage du foie et du tissu adipeux sont inférieurs à ceux estimés pour un organochloré hautement lipophile ayant un Log *K<sub>ow</sub>* de 5,41 [72] expliqué par le fait que le CD se lie spécifiquement à des protéines hépatiques et plasmatiques, en particulier l'albumine et les lipoprotéines de haute densité (HDL) [73, 74]. Le chlordécone (Képone) est excrété dans la bile chez l'Homme en tant que métabolite réduit (hydrate de chlordécone) et sous la forme d'un conjugué glucuronide du chlordécanol [9]. La bio-réduction est catalysée par une enzyme cytosolique hépatique appelée chlordécone réductase [75]. Cependant, seulement 5% du pesticide subissant une excrétion biliaire apparaît dans les excréments chaque jour, ce qui suggère que le CD peut être soumis à une réabsorption entéro-hépatique [76]. En raison de ce cycle, le pourcentage d'élimination efficace dans les excréments est considérablement réduit. L'allaitement maternel constitue également une voie d'élimination du chlordécone. Il a été possible de détecter de faibles concentrations de chlordécone dans les sécrétions gastriques. L'élimination par l'urine, la salive ou la sueur est négligeable. [7, 52, 57, 58].

### **Phase 3 (Équipe 1 et Équipe 2 ; inclus l'étape 5 dans le diagramme de Gantt)**

L'objectif de cette troisième phase correspondant à l'objectif 4 qui permet d'évaluer la capacité du modèle PBPK développé pour la prédiction chez l'Homme à prédire les concentrations sanguines

mesurées dans les populations françaises des Antilles, tenant compte des caractéristiques individuelles. Les mesures biologiques dans le sang (dose interne) sont déjà disponibles ou dans une phase d'acquisitions comme suit :

Population	Age	Période	N	Limite Détection (µg/L)	% Détection	Chlordecone (µg/L)	
						Mediane	Maximum
Hommes adultes	20 - 50	1999 - 2001	100	1.50	88	5.2	104.5
Hommes adultes	45 - 90	2004 - 2007	1231	0.05	83	0.4	49.1
Hommes adultes	40 - 60	2012 - 2014	187	0.02	92	0.2	10.4
Femmes adultes	40-60	2012 - 2014	67	0.02	87	0.2	28.2
Femmes enceintes	17 - 45	2003	112	0,50	87	2,2	16,6
Femmes enceintes	17 - 46	2004 - 2007	818	0.05	88	0,4	19,7
Femmes enceintes	<u>En cours</u>	2016-2017	500 *	Etude en cours			
Nouveau-nés	0	2003	109	0,50	61	0,7	3,7
Nouveau-nés	0	2004 - 2007	593	0.02	87	0.2	29.8
Enfants	7	2012 - 2014	550	0.02	75	0.05	7.0

\* nombre prévu

Ces données dans le sang seront complétées par des données dans le lait maternel pour les périodes 2003 (n~70) et 2004-2007 (n~400), ainsi que par du tissu adipeux abdominal chez les femmes qui ont accouché par césarienne. (~ 50). En ce qui concerne les femmes enceintes étudiées en 2003, nous disposons des données transversales sur l'accouchement et des mesurages chez les mêmes sujets concernant la concentration de chlordécone dans le sang maternel, le tissu adipeux périphérique abdominal, le lait (colostrum) et le cordon ombilical. En ce qui concerne les femmes enceintes étudiées au cours de la période 2004-2007 (Cohorte mère enfant TIMOUN), nous avons des données sur les mêmes sujets à différents moments (concentration dans le chlordécone dans le sang maternel, le lait (colostrum et à 3 mois), le sang du cordon et le sang de l'enfant à l'âge de 7 ans. Nous recevrons bientôt des données d'imprégnation au CD dans le sang sur environ 500 nouvelles femmes enceintes dans le cadre d'une étude en cours couplée à l'épidémie de Zika (Etude ZIP).

Pour tous, nous avons leur histoire telle que : lieu de naissance, résidence, carrière professionnelle (métiers et périodes), caractéristiques anthropométriques, consommation d'alcool et de tabac. Pour les femmes enceintes, nous avons l'histoire obstétricale, la lactation et les habitudes alimentaires pendant la grossesse obtenue en utilisant un questionnaire fréquentiel semi-quantitatif. Une estimation de la dose moyenne d'exposition externe sera déterminée en ajustant le profil de concentration sanguine (dose interne) aux caractéristiques individuelles. Cette dose externe simulée pourra ensuite être corrélée avec l'estimation qui a déjà été faite par l'alimentation chez les femmes enceintes [25]. Ce profil de temps sera estimé à partir des données historiques publiées et des données de contamination pour le chlordécone. Dans le cas de l'exposition de plusieurs années, ce modèle tiendra compte également de l'exposition basée sur des données d'exposition historiques. Étant donné qu'un modèle PBPK est une représentation de l'observation biologique, si certaines divergences sont observées au cours de cette analyse, des ajustements seront effectués pour améliorer la précision du modèle PBPK.

**Diagramme de Gantt**

Etapes/ Mois	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
1																								
2																								
3																								
4																								
5																								
6																								
7																								
<b>1)- Development du modèle animal - rat (vie entière) à l'aide des données de la littérature (6 mois)</b>																								
<b>2)- Extrapolation du modèle animal à l'Homme, incluant la grossesse et l'allaitement. (6 mois)</b>																								
<b>3)- Analyse de sensibilité des deux modèles, animal et humain (1 mois)</b>																								
<b>4)- Evaluation du modèle PBPK humain avec les données épidémiologiques (4 mois)</b>																								
<b>5)- Identification des sous-populations à risque, distribution des concentrations et de la charge corporelle. (5 mois)</b>																								
<b>6)- Valorisation des résultats (conférences, publications et rapports) (12 mois)</b>																								
<b>7)- Reunions (Etat d'avancement) tous les 6 mois et rapport intermédiaire à 1 an et rapport final à 2 ans.</b>																								

## References

- [1] Hammond BS et al. *PNAS*, 76 (1979) 6641-6645. [2] Snegaroff J. *Phytiatrie-Phytopharmacie*, 1977, pp. 17. [3] Cavalier N. in: A. Kermarrec (Ed.) Current level of the biological chains in Guadeloupe: Pesticides and heavy metals 1979-1980, 1980. [4] Bocquene G &, Franco A. *Mar.Pollut.Bull.*, 51 (2005) 612-619. [5] Dubuisson et al. *Regul toxicol Pharmacol* 49, 5-16, 2013. [6] Cabidoche YM et al. *Environ.Pollut.*, 157 (2009) 1697-1705. [7] Faroon O et al. *Toxicol.Ind.Health*, 11 (1995) 1-203. [8] Cannon SB et al. *Am.J Epidemiol*, 107 (1978) 529-537. [9] Cohn WJ et al. *N.Engl.J.Med.*, 298 (1978) 243-248. [10] Taylor JR. *Neurotoxicology*, 6 (1985) 231-236. [11] Taylor JR. *Neurotoxicology*, 3 (1982) 9-16. [12] Taylor JR et al. *Neurology*, 28 (1978) 626-630. [13] Mactutus CF et al. *Neurotoxicology*, 3 (1982) 27-44. [14] Mactutus CF et al. *Neurobehav. Toxicol. Teratol.* 6 (1984) 67-73. [15] Mactutus CF et al. *Neurobehav. Toxicol. Teratol.*, 6 (1984) 75-83. [16] Mactutus CF & Tilson HA, *Teratology*, 31 (1985) 177-186. [17] Reuber MD. *J. Environ. Pathol. Toxicol.*, 2 (1979) 671-686. [18] Sirica et al. *Carcinogenesis*, 10 (1989) 1047-1054. [19] Guzelian PS, *Ann Rev Pharmacol Toxicol*, 22 (1982) 89-113. [20] Guzelian PS, *Toxicol.Lett.*, 64-65 Spec No (1992) 589-596. [21] Eroschenko VP, *J Toxicol Environ Health*, 8 (1981) 731-742. [22] Kuiper GG. *Endocrinology*, 139 (1998) 4252-4263. [23] Lemaire G, *Toxicology and Applied Pharmacology*, 202 (2005) 38-49. [24] Vonier PM, *Environ Health Perspect*, 104 (1996) 1318-1322. [25] Guldner L. *Environ.Res.*, 110 (2010) 146-151. [26] Multigner L. *J.Clin.Oncol.*, 28 (2010) 3457-3462. [27] Emeville E. *Environ Health Perspect*, 123 (2015) 317-323. [28] Kadhel P. *Am. J. Epidemiol.*, 179 (2014) 536-544. [29] Saunders L. *Environ Int*, 68 (2014) 171-176. [30] Herve D, *Environ Res*, 151 (2016) 436-444. [31] Costet N. *Environ Res*, 142 (2015) 123-134. [32] Cordier S. *Environ Res*, 138 (2015) 271-278. [33] Dallaire R. *Environ Res*, 118 (2012) 79-85. [34] Boucher O. *Neurotoxicology*, 35 (2013) 162-168. [35] Multigner L. *Epidemiology*, 17 (2006) 1. [36] Blanchet P. *Prog. Urol.*, 24 (2014) 786. [37] Brureau L. *Prog. Urol.*, 25 (2015) 755. [38] Afssa, Avis relatif à l'évaluation des risques liés à la consommation de denrées alimentaires contaminées par la chlordécone en Martinique et en Guadeloupe, 2003. [39] ATSDR, Toxicology profile of mirex and chlordecone., U.S. Department of Health and Human Services 1995. [40] US EPA, Final report on the evaluation of four toxic chemicals in an "in vivo/in vitro" toxicological screen: Acrylamide, chlordecone, cyclophosphamide, and diethylstilbestrol. 1986. [41] Bonvallot N, Insecticides organochlorés aux Antilles : identification des dangers et valeurs toxicologiques de référence (VTR). Etat des connaissances. 2004. InVS. [42] AFSSA, Première évaluation de l'exposition alimentaire de la population martiniquaise au chlordécone Propositions de limites maximales provisoires de contamination dans les principaux aliments vecteurs. 2005. [43] Guzelian PS, *Drug Metab Rev.*, 13 (1982) 663-679. [44] InVS-Inserm, Impact sanitaire de

l'utilisation du chlordécone aux Antilles françaises. Recommandations pour les recherches et les actions de santé publique – Octobre 2009, 2010, pp. 96. [45] Ecophyto II, [http://agriculture.gouv.fr/sites/minagri/files/151022\\_ecophyto.pdf](http://agriculture.gouv.fr/sites/minagri/files/151022_ecophyto.pdf), 2015. [46] Bungay PM et al. *Ann.N.Y.Acad.Sci.*, 320 (1979) 257-270. [47] El-Masri HA. *Arch.Toxicol.* 70 (1996) 704-713. [48] Heatherington AC. *Environ.Res.* 79 (1998) 138-155. [49] Belfiore CJ. *Toxicology*, 234 (2007) 59-72. [50] Krishnan K & Andersen M. Physiologically based pharmacokinetic and toxicokinetic models, in: A.W. Hayes (Ed.) Principles and methods of toxicology, CRC Press, New York, 2008, pp. 231-291. [51] Egle JL et al. *Drug Metab Dispos.* 6 (1978) 91-95. [52] Newhouse K, Toxicological review of Chlordecone (Kepone), in: T. Berner, D. Mukerjee, A. Rooney (Eds.), U.S. Environmental Protection Agency. Washington, DC, 2009. [53] Skalsky HL et al. *Ann New York Acad Sci*, 320 (1979) 231-237. [54] Emond C et al. *Toxicol Sciences*, 48 (2005) 147. [55] Houston TE et al. *Fundam.Appl.Toxicol.*, 1 (1981) 293-298. [56] Kavlock J et al. US EPA/600/J-80/141, 1980, pp. 227-235. [57] Boylan JJ et al. *Clin.Pharmacol.Ther.*, 25 (1979) 579-585. [58] Bungay PM et al., Pharmacokinetics of Environmental contaminants, 1980, pp. 369-377. [59] Brown RP et al. , M.D. Delp, S.L. Lindstedt, L. Rhomberg, R. Belisles, Physiological Parameter Values for Physiologically Based Pharmacokinetic Models, *Toxicol Ind Health*, 13 (1997) 407-484. [60] Ilsi, Physiological parameter values for PBPK models, in: Usepa (Ed.), 1994, pp. 1-120. [61] Ipcs, Characterization and application of physiologically based pharmacokinetic model in risk assessment, World Health Organization 2010 2010, pp. 1-72. [62] USEPA, Approaches for the Application of Physiologically Based Pharmacokinetic (PBPK) Models and Supporting Data in Risk Assessment, National Center for Environmental Assessment, Washington, DC, 2006, pp. 1-123. [63] Bungay PM et al. *J.Pharmacokinet.Biopharm.*, 9 (1981) 309-341. [64] Peyret T et al. *Toxicol Appl.Pharmacol*, (2010). [65] Poulin P et al. *J Pharm Sci*, 104 (2015) 1508-1521. [66] Krishnan K et al. *Toxicol Ind Health*, 11 (1995) 413-422. [67] NCEA-USEPA, Uncertainty and Variability in Physiologically Based Pharmacokinetic Models: Key Issues and Case Studies, 2013. [68] Emond C et al. *Environ Int.*, 92-93 (2016) 23-32. [69] NCEA USEPA, EPA's reanalysis of key issues related to dioxin toxicity and response to NAS comments Volume1, 2012. [70] NCEA USEPA, EPA's reanalysis of key issues related to dioxin toxicity and response to NAS comments 2010, pp. 1-1849. [71] V. Sharma, J.H. McNeill, To scale or not to scale: the principles of dose extrapolation, *Br. J. Pharmacol.*, 157 (2009) 907-921. [72] Hansch C et al. *Toxicology letters*, 79 (1995) 45-53. [73] Soine PJ et al. *J.Toxicol.Environ.Health*, 9 (1982) 107-118. [74] Soine PJ et al. *J.Toxicol.Environ.Health*, 14 (1984) 305-317. [75] Molowa DT et al. *J Biol Chem*, 261 (1986) 12624-12627. [76] Blanke et al. *Bull.Environ.Contam Toxicol.*, 20 (1978) 782-785.

### **Principales difficultés qui pourraient être rencontrées et moyens d'y répondre (solutions de repli)**

Les principaux risques et difficultés associés à toute recherche ont été réduits tenant compte de :

- L'existence dans la littérature internationale de nombreuses données pharmacocinétiques sur le CD, chez l'animal (principalement rongeurs) mais aussi chez l'Homme, permettant ainsi le développement de modèles PBPK avec un indice prédictif élevé. .
- La réalisation par l'un d'entre nous (Equipe 2) d'une étude et d'un rapport de faisabilité sur la pharmacocinétique du CD tenant compte des données de la littérature à la demande de l'ANSES (Edmond Claude: *Chlordécone. Revue de la Pharmacocinétique*. CRD Anses-University de Montréal, n° 2013-CRD-14, disponible auprès du Département d'Évaluations des Risques de l'ANSES)
- La réalisation par l'un d'entre nous (Equipe 1) de plus de 4000 mesurages individuels de concentration de CD dans le sang obtenues dans le cadre des études épidémiologiques conduits aux Antilles auprès de différentes sous-populations (adultes, femmes enceintes, nouveau-nés, enfants) et mises à disposition dans le présent projet accompagnés des annotations d'intérêt (âge, caractéristiques anthropométriques, etc).

### **Modalités de pilotage et de suivi du projet : partenaires, compétences et moyens humains**

Le projet sera coordonné par l'Equipe 1 à l'aide d'échanges mensuels (audio ou visio-conférences) avec l'Equipe 2. Au minimum, deux réunions annuelles réuniront l'ensemble des partenaires, à Rennes ou à Montréal (inclus dans les étapes 6 et 7 du graphique de Gantt ci-dessous). La faisabilité du projet est assurée par l'expertise des équipes dans leur domaine respectif et en raison de leur complémentarité dans le projet.

### Équipe 1:

- Luc Multigner (Docteur en Médecine, Docteur ès Sciences) est épidémiologiste, Directeur de Recherches à l'Inserm et responsable de l'équipe « Évaluation des expositions et recherche épidémiologique sur l'environnement, la reproduction et le développement (3ERD) » de l'Unité Inserm 1085 – IRSET, Rennes, France. Depuis 1999 il coordonne les études épidémiologiques que l'Inserm conduit aux Antilles sur les conséquences sanitaires des expositions au chlordécone. Il a participé comme expert dans des agences sanitaires (ANSES, ANSM, Santé Publique France, INRS) et il est membre du Groupe de Travail « Perturbateurs Endocrinien » de l'ANSES.

- Nathalie Bonvallot (Docteur en Pharmacie, Docteur ès Science) est toxicologue, Professeur à l'École de Hautes Etudes en Santé Publique (EHESP, Rennes, France) et membre de l'équipe 3ERD de l'Unité Inserm 1085 - IRSET. Elle a travaillé à l'AFSSE (Agence Française de Sécurité Sanitaire et de l'Environnement, actuellement ANSES) et développé son expertise sur les indicateurs toxicologiques (incluant les VTR pour le chlordécone) ainsi que sur les évaluations des risques en lien avec les produits chimiques présents dans les produits de consommation.

- Christine Monfort (IE Inserm) est statisticienne et spécialisée dans le data management au sein de l'équipe 3ERD de l'Unité Inserm 1085 – IRSET, Rennes. Elle a en charge la gestion des données issues des études épidémiologiques menées aux Antilles sur les conséquences sanitaires des expositions au chlordécone.

### Équipe 2:

- Claude Emond (Docteur ès Science en Santé publique, Option toxicologie) est toxicologue, Professeur à l'université de Montréal, Montréal, Canada, et président de la Société PKSH Inc, une société de conseil en toxicologie. Il possède une expertise internationale reconnue dans le domaine de la pharmacocinétique et est expert auprès d'agences gouvernementales aux USA (NIH, NIEHS, ATSDR, US EPA) et en Europe (ANSES, EFSA). Il est actuellement le président du Groupe de Travail « Perturbateurs Endocriniens » de l'ANSES et membre du CES substances de l'ANSES. Il a été au cours des 6 dernières années membre du conseil scientifique consultatif de l'*Exposure and Human Health Committee* de l'US EPA. Il est régulièrement sollicité dans des comités *ad hoc* d'évaluation par l'US EPA comme récemment sur le perchlorate, un perturbateur endocrinien.

### **Résultats attendus, notamment en termes de réduction de l'utilisation des produits phytopharmaceutiques, et des risques et des impacts associés**

Le modèle que nous souhaitons développer sera utilisé pour transformer des doses internes, grâce à la dosimétrie reverse, en doses externes selon divers scénarii d'exposition. Cette approche améliorera la précision et la pertinence des valeurs toxicologiques de référence, actuellement basées sur des données chez le rongeur, mais aussi les limites admissibles de résidus dans les aliments. En termes de santé publique, ce projet devra améliorer les évaluations quantitatives et qualitatives des risques sanitaires (par exemple l'étude Kannari actuellement en cours par Santé Publique France et l'ANSES) et, *in fine*, devrait apporter une amélioration concrète dans la gestion de risques sanitaires en lien avec la pollution au chlordécone aux Antilles.

### **Livrables attendus et valorisation des résultats au bénéfice d'Écophyto**

Le présent projet donnera lieu à un rapport intermédiaire à 12 mois et un rapport final à 24 mois. Ces travaux seront publiés dans des revues internationales à comité de lecture et feront l'objet de présentations dans des congrès/colloques internationaux dans le domaine de la toxicologie et de l'épidémiologie. Tous les outils développés dans le présent projet seront mis à disposition des agences sanitaires françaises (ANSES et Santé Publique France).

**6 – Les caractéristiques financières (montant global du projet, phasage technique éventuel ...) et proposition d'aide motivée (dépenses éligibles, taux et montant de l'aide, conditions particulières...)** /

Le coût total du projet "Développement d'un outil pharmacocinétique basé sur la physiologie en soutien aux évaluations et à la gestion des risques pour la santé, liée à la contamination par les chlordécone dans les Antilles françaises" est de 255.989,80 € dont 139.364,80 € sont éligibles à une subvention. Plus précisément, pour l'équipe 1, le coût des étapes 6 et 7 (y compris les frais généraux) est de 24.364,8 €; Pour l'équipe 2, la dépense pour les étapes 1 et 2 est de 76.500 €, pour l'étape 3 et 4 est de 15.500 €, puis l'étape 5 est de 23.000 € pour un total de 115.000 € (étapes correspondant au diagramme de Gantt).

**7 – Le calendrier prévisionnel de réalisation**

Date de démarrage du projet : Les conventions démarrent toujours au plus tôt à la date de signature par le Directeur général de l'ONEMA. C'est également la date à partir de laquelle est prise en compte l'éligibilité des dépenses.

Durée prévisionnelle du projet :

**24 mois**

Période de remise du rapport scientifique ou technique intermédiaire (sauf pour les projets d'un an):

- au référent *Écophyto II* : à mi-projet en partant de la signature de la convention - et à l'Onema (rapport validé) : à mi-projet +6 mois après la signature de la convention

Période de remise du rapport scientifique ou technique final - au référent *Écophyto II* à l'issue de la durée du projet

- et à l'Onema (rapport validé) au plus tard à la durée du projet + 12 mois

**8 – Une annexe financière par partenaire (cf. format joint) + un récapitulatif = annexe financière du projet au format Excel.**

**Chaque partenaire signe sa propre fiche. Le coordinateur (et le service financier d'appui) signe la fiche récapitulative.**