

Bénéfices pour la santé publique des actions de réduction d'expositions aux perturbateurs endocriniens, le cas du chlordécone.

Projet BAREPE

(Subvention n° 11-MRES-PNRPE-3CVS-029)

Vincent Nedellec, Ari Rabl, William Dab

# Contexte : le chlordécone en Guadeloupe

- Pesticide utilisé contre le charançon du bananier entre 1970 et **1993**
- Hyper persistant : 1/2 vie dans le sol  $\approx$  600 ans
- Contamination des milieux → Expositions via l'alimentation :
  - Eaux de distribution
  - Produits de la mer
  - Fruits et légumes
- Programme d'actions publiques 2003-2004 : réduire les expositions
- Beaucoup de données sur l'exposition orale après 2004
- Etudes épidémiologiques aux Antilles (2 avant 2004) avec biomarqueur d'exposition

# Evaluation des risques sanitaires (AFSSA 2005-2007)

- Seuil de toxicité chronique = 0,5 µg/kg/j
- Effet critique : atteintes rénales (Larson, 1979)
- Expositions **externes** = quantités d'aliments × concentrations
- Résultats (tableau 6, rapport AFSSA 2007) :

	N	Estimation basse			Estimation haute		
		Moy ± ET (µg/kg pc/j)	P95	% de personnes dépassant la limite	Moy ± ET (µg/kg pc/j)	P95	% de personnes dépassant la limite
<b>Adultes de plus de 16 ans</b>							
Guadeloupe, ZC	401	0,09 +/- 0,12	0,23	0,2% [0,2 ; 0,3]	0,09 +/- 0,08	0,25	0,2% [0,2 ; 0,3]
Martinique, ZC	476	0,17 +/- 0,11	0,30	0%	0,15 +/- 0,09	0,32	0,2% [0,2 ; 0,2]
Martinique, ZNC	619	0,03 +/- 0,02	0,04	0%	0,04 +/- 0,02	0,08	0%

Sources : Enquêtes ESCAL, CALBAS, RESO – Traitement AFSSA

# Objectifs

1. Quantifier les risques sanitaires non génotoxiques liés aux expositions chroniques à faible dose de chlordécone à partir des données disponibles
2. Monétariser les impacts sanitaires
3. Analyse coûts/bénéfices des actions de prévention

# Démarche proposée

**Les effets non génotoxiques peuvent être sans seuil à faible dose si :**

- **Le mécanisme d'action (MdA) est sans seuil**
- **ou le MdA amplifie un processus physiopathologique fréquent**
- **ou le MdA est partagé par d'autres polluants ubiquitaires**

⇒ **Analyse des données MdA = Sélection effets potentiels aux faibles doses**

⇒ **Dériver des fonctions expositions risques (FER) pour ces effets**

⇒ **Estimer les risques, les impacts et les coûts des dommages**

# Dérivation des FER

1. Vérifier la causalité (cf. MdA)
2. Définir un point de départ (POD)
3. Dériver linéairement le POD jusqu'à l'origine
  - Avec des données épidémiologiques :

$$\text{FER} = \frac{\text{RR}_a - 1}{a}$$

- Avec des données expérimentales :

$$\text{FER} = \frac{\text{BMR}_{10}}{\text{BMD}_{10\text{-HED}}}$$

# Données d'expositions

- Mesures de l'exposition interne ( $\mu\text{g}/\text{L}$ ) ou externe ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$ )
- Données représentatives pour la Guadeloupe
- Espacées dans le temps : avant 2004 et après 2004
- Si possible données individuelles
- Si non: moyenne écart type, percentiles (P25, P50, P75, P90)

# Analyse coûts / bénéfiques

- Coûts des impacts mortels :

$$CI = I \times DALY \times VOLY$$

DALY = Disability Adjusted Live Years (Years)

VOLY = Value of Live Year (€<sub>2006</sub>/year)

- Coûts des atteintes au développement cognitif :

$$CI = I_{pQI} \times V_{pQI}$$

$I_{pQI}$  = Impact en points de QI perdus par µg/L

$V_{pQI}$  = Valeur d'un point de QI (€<sub>2006</sub>)

- Bénéfices des actions =  $CI_{avant\ 2004} - CI_{après\ 2004}$ 
  - Toute la baisse des expositions attribuée aux actions de prévention
- Coûts des actions : plan chlordécone 2008-2010 = dépenses globales de l'état



# Dangers du chlordécone

- Possibles à faible dose
  - Promotion des cancers (mécanismes : PE, CIC, CBSA)
  - Atteintes du SNC ( $\downarrow$  ATPase)
  - Toxicité hépatique ( $\uparrow$  CYP450)
- Pas possible à faible dose
  - Hémolyse
  - Tremblements
  - Fertilité féminine
- Incertains (manque de connaissances)
  - Atteintes du développement cognitif (PE et organogénèse)
  - Maladies auto-immunes (atteintes rénales)

# Fonctions Expositions Risques

- Etudes disponibles chez l'homme
  - Etude cas/témoins Karuprostate (Multignier 2010)
  - Cohorte mères-enfants TIMOUN (Boucher, 2013)
- Etudes disponibles chez l'animal :
  - 113 études, 5 chroniques, 2 retenus (3 fertilités)
    1. NCI, 1976 (cancers foie) : 2 espèces, 2 sexes, 2 doses, 50/grp
    2. Larson, 1979 (néphroses) : 1 espèces, 2 sexes, 4 doses, 20/grp

# FER dérivées

Effect	Design	specie/sex	duration	BMR or $\Delta$ RR	POD	TWF (-)	Raw ERF <sub>TW</sub>	Absolute ERF <sub>TW</sub>	Unit	Population affected
<b>Prostate cancer</b>	Case/control	Human/M	33 y	0.77	6.741	2.12	0.242	<b>0.0019</b>	( $\mu\text{g}/\text{l}_{\text{blood}}$ ) <sup>-1</sup>	Men > 45 years
<b>Developmental cognitive impairment</b>	Prospective cohort	Human/M	Gestation + post-natal	<b>Slope factor taken from the study</b>			-0.320	<b>-0.320</b>	( $\mu\text{g}/\text{l}_{\text{blood}}$ ) <sup>-1</sup>	Male newborn
<b>Liver cancer</b>	Experimental	Mouse/FM	80 w	0.10	0.048	1.30	2.692	<b>2.692</b>	(mg/kg/d) <sup>-1</sup>	All
<b>Renal lesions</b>	Experimental	Rat/F	20 month	0.10	0.012	na	7.923	<b>0.0022</b>	(mg/kg/d) <sup>-1</sup>	Woman

# Données d'expositions (internes)

Study Name	Blood samples time period	Population	Age (years)	n	LOQ	% < LOQ	$\beta M$ ( $\mu g/l$ )	P25 ( $\mu g/l$ )	P50 ( $\mu g/l$ )	P75 ( $\mu g/l$ )	max ( $\mu g/l$ )
HIBISCUS	2003	Mother	17-45	112	0.5	13%	0.321	1.2	2.2	3.9	16.6
HIBISCUS	2003	Newborn	0	109	0.5	39%	0.394		0.7	1.2	3.7
INSERM	1999-2001	Men (not farmer)	20-45	45	1.5	9%	1.064	2.3	5.5	9	24.3
TIMOUN	2004-2007	Mother	17-45	371	0.25	38%	0.182		0.4	0.9	19.3
TIMOUN	2004-2007	Newborn	0	265	0.25	72%	0.188			0.3	22.9
KARUPROSTATE	2005-2006	Men (control)	>45	406	0.25	33%	0.167	0.3	0.5	1.3	44.4

Data from Gulner 2011

$\beta M$  is calculated by us with the  $\beta$ -substitution method from Ganser and Hewett 2010. LOQ: Limit of Quantification

# Valeurs monétaires utilisées

Health outcome	DALYs* (y/case)	VOLY** (€ <sub>2006</sub> /y)	Unit value (€ <sub>2006</sub> /case)
Liver cancer (per case)	21.9	72.411	1.587.728
Prostate cancer (per case)	16.5	72.411	1.193.886
Renal dysfunction (per case)	26.1	72.411	1.888.073
Cognitive development (per QI point)	na	na	16.837

- \* Disability adjusted live year, from WHO, 2014, calculated with France data and adjusted linearly for 2006.
- \*\* Value of Live Year, From Aberini et al. 2006. Mean annual value for a risk of death of 5/1000 = 41.975 £. Changed from 2002 value: 1 £ = 1.6 €, then weighted by inflation rate during 2002-2006 period in Europe = 7.8%:  $41.975 \times 1.6 \times 1.078 = 72.411$  €.
- na: not appropriate

# Coûts des impacts (sans seuil)

Health outcome	population	Period	n	Impact (mean estimate)	CI low (€)	CI mean (€)	CI high (€)	Proportion (mean estimate)
Liver cancer	All	<2003	436 968	5.4	5 738 000	8 540 000	17 480 000	27%
		≥2003	458 465	2.0	2 129 000	3 169 000	6 488 000	15%
		<b>Annual benefit</b>		<b>-3.4</b>	<b>3 609 000</b>	<b>5 371 000</b>	<b>10 992 000</b>	<b>51%</b>
Prostate cancer	Men > 44 years	<2003	72 566	2.8	914 000	3 351 000	6 876 000	11%
		≥2003	76 049	1.0	319 000	1 169 000	2 398 000	5%
		<b>Annual benefit</b>		<b>-1.8</b>	<b>595 000</b>	<b>2 182 000</b>	<b>4 478 000</b>	<b>21%</b>
Renal dysfunction	Women	<2003	227 417	0.10	17 000	200 000	500 000	0.63%
		≥2003	239 470	0.04	7 000	83 000	208 000	0.39%
		<b>Annual benefit</b>		<b>-0.06</b>	<b>10 000</b>	<b>117 000</b>	<b>292 000</b>	<b>1.1%</b>
Cognitive development	Male new born	<2003	3 747	1 173	3 949 000	19 745 000	39 489 000	62%
		≥2003	3 929	1 003	3 377 000	16 887 000	33 773 000	79%
		<b>Annual benefit</b>		<b>-168</b>	<b>572 000</b>	<b>2 858 000</b>	<b>5 716 000</b>	<b>27%</b>
Total		<2003			10 618 000	<b>31 836 000</b>	64 345 000	100%
		≥2003			5 832 000	<b>21 308 000</b>	42 867 000	100%
		<b>Annual benefit</b>			<b>4 786 000</b>	<b>10 528 000</b>	<b>21 478 000</b>	<b>100%</b>

Population effective (n) are 2002 census data for the first period of time and 2006 census data for second period. € are expressed in 2006 value. Impacts are expressed in number of death, except for cognitive development where the impacts are expressed in QI point lost. CI = Cost of Impacts (include only the value of disability adjusted life year lost).

# Coût des impacts (avec seuil)

Health outcome	Main source of variation	population at risk	Period of exposure measurement	n	F <sub>thr</sub>	CI mean (€)	Proportion (mean estimate)
<b>Liver cancer</b>	Conversion from external exposure to internal exposure	All	<2003	436 968	47.3%	4 041 000	17%
			≥2003	458 465	29.6%	936 000	8%
			Annual benefit				<b>3 105 000</b>
<b>Prostate cancer</b>	IC <sub>95%</sub> of RR	Men > 44 years	<2003	72 566	63.8%	2 137 000	9%
			≥2003	76 049	33.9%	397 000	3%
			Annual benefit				<b>1 740 000</b>
<b>Renal dysfunction</b>	BMD <sub>10-HED</sub>	Women	<2003	227 417	30.9%	62 000	0.3%
			≥2003	239 470	25.2%	21 000	0.2%
			Annual benefit				<b>41 000</b>
<b>Cognitive development</b>	Equivalence between QI point and ASQ point	Male new born	<2003	3 747	85.7%	16 922 000	73%
			≥2003	3 929	65.0%	10 985 000	89%
			Annual benefit				<b>5 937 000</b>
<b>Total</b>			<2003			<b>23 162 000</b>	100%
			≥2003			<b>12 339 000</b>	100%
			Annual benefit				<b>10 823 000</b>

# Coûts des impacts avec expositions externes (sans seuil) après 2004

<b>Health outcome</b>	<b>Cost of impacts calculated with external exposures</b>			<b>Cost of impacts calculated with internal exposures</b>			<b>Ratios of means estimates</b>
	<b>Low estimate (€)</b>	<b>Mean estimate (€)</b>	<b>High estimate (€)</b>	<b>Low estimate (€)</b>	<b>Mean estimate (€)</b>	<b>High estimate (€)</b>	
<b>Liver cancer</b>	434 000	646 000	1 323 000	2 129 000	3 169 000	6 488 000	20.4%
<b>Prostate cancer</b>	56 000	205 000	421 000	319 000	1 169 000	2 398 000	17.5%
<b>Renal dysfunction</b>	2 000	20 000	50 000	7 000	83 000	208 000	24.1%
<b>Cognitive development</b>	na	na	na	3 377 000	16 887 000	33 773 000	na
<b>Total</b>	<b>492 000</b>	<b>871 000</b>	<b>1 794 000</b>	<b>5 832 000</b>	<b>21 308 000</b>	<b>42 867 000</b>	<b>4.1%</b>



# Coûts des actions de prévention

- Evaluation du plan chlordécone 2008-2010
- Dépenses de l'état Martinique + Guadeloupe
  - Total : 20 700 000 Euros
  - Soit : 6 900 000 euros/an
  - Soit : 3 450 000 euros/an en Guadeloupe

# Bilan

- Objectifs atteints
  - Quantifier les risques chroniques non mutagènes
  - Faisabilité démontrée sur le chlordécone aux Antilles françaises
  - Evaluation plus riche que l'approche classique
- Les enseignements
  - Les données pour définir un seuil permettent aussi de dériver une fonction
  - La quantification des risques non mutagènes est possible sans exclure l'existence d'un seuil
  - L'approche basée sur les FER permet d'envisager tous les effets pertinents
  - La moyenne décrit généralement assez mal les expositions réelles
  - Une infime proportion d'exposition  $>$  seuil n'est pas égale à des risques infimes...
  - Une FER doit préciser la catégorie de population concernée