
TOXICOCINÉTIQUE DE LA¹ CHLORDÉCONE CHEZ LA BREBIS

Thèse de Maïlie **SAINT-HILAIRE**²

Analyse de Jean-Louis **RIVIÈRE**³

Directeur de thèse : RYCHEN Guido, Professeur, Université de Lorraine - ENSAIA, Vandoeuvre-lès-Nancy

Co-directrice de thèse : FOURNIER Agnès, Maître de Conférences, Université de Lorraine - ENSAIA, Vandoeuvre-lès-Nancy

La chlordécone appartient à cette première génération d'insecticides organochlorés, comme le DDT, l'aldrine ou la dieldrine, dont l'efficacité était remarquable, mais les inconvénients tout autant. Tous ces insecticides - avec les fluides caloporteurs (les polychlorobiphényles ou PCBs) et quelques autres substances - sont maintenant classés comme Polluants Organiques Persistants (POPs). Ces produits très insolubles, sont très persistants dans l'environnement, avec des inquiétudes réelles sur leur toxicité. Pour autant, ils sont loin d'être une catégorie homogène, comme nous le verrons par la suite.

La bananeraie antillaise a été traitée longtemps - trop longtemps - avec cet insecticide pour lutter contre un ravageur coriace, le charançon, et les traces en subsistent encore dans les sols pour des décennies. Quinze pour cent de la surface agricole (SAU) des Antilles Françaises contient de la chlordécone.

L'homme et les animaux vont se contaminer par leurs aliments végétaux et animaux, mais en plus les animaux domestiques, notamment les ruminants, absorbent une importante quantité de terre.

L'idée initiale de la thèse de Maïlie SAINT-HILAIRE était de sécuriser l'aliment "mouton" pour sa consommation. Les contrôles réalisés à l'abattoir du Moule en Guadeloupe ont montré la présence de bovins plus ou moins fortement contaminés (concentration de chlordécone dans les tissus adipeux péri-rénaux comprise entre 3 et 650 µg par kg). Etant donné l'importance de l'élevage pour l'économie antillaise, il apparaissait utile de disposer d'outils pour gérer au mieux l'imprégnation des ruminants.

On aurait pu penser que ce qui était acquis chez d'autres espèces suffisait et qu'une étude spécifique chez l'ovin n'était pas nécessaire. Cependant, l'approche bibliographique a mis en évidence l'état incomplet et disparate des données sur la métabolisation et l'élimination de la chlordécone chez les animaux.

¹ Le ou la, le genre n'est pas fixé.

² Thèse de doctorat de l'Université de Lorraine, Ecole Nationale Supérieure d'Agronomie et des Industries Alimentaires (ENSAIA), Unité de recherche Animal et Fonctionnalités des Produits animaux (UR APFA), ED Science et Ingénierie des Ressources Naturelles (SIReNA), spécialité Sciences agronomiques, soutenue le 17 décembre 2018.

³ Membre de l'Académie d'agriculture de France, (section 5, Interactions milieux-êtres vivants).

La chlordécone est solidement fixée au sol, mais le système digestif des animaux est capable de l'extraire totalement : après ingestion plus de 90% de la molécule est absorbée au niveau intestinal (chez le rat et chez la chèvre).

Que devient-elle ensuite ? La vision classique des POPs se concentrant dans les lipides de l'organisme et se bioaccumulant dans les chaînes alimentaires doit beaucoup aux études sur le DDT et doit être modulée : les chiffres montrent que le rapport de concentration tissu gras/sang est de 280/1 pour le DDT, mais de 7/1 pour la chlordécone. Notons que la chlordécone est peu soluble (de l'ordre du mg par litre), mais beaucoup plus que le DDT de l'ordre du microgramme par litre). En fait, on constate que la chlordécone se lie aux protéines plasmatiques ce qui lui confère une distribution particulière dans l'organisme qui diffère de celle des autres POPs tels que les PCBs ou le DDT. Le DDT peut se lier à l'albumine, mais contrairement à la chlordécone, il se lie aux "Low Density Lipoproteins" alors que la chlordécone se lie aux "High Density Lipoproteins".

L'importance des variations entre espèces se confirme quand on examine l'élimination sanguine de la chlordécone : le temps moyen de demi-vie plasmatique varie beaucoup, de 5 jours chez la volaille, 43 jours chez le bovin, il atteint 100 à 150 jours chez l'homme. Il serait de 24 jours chez la brebis.

Dans ce schéma, il ne faut pas oublier qu'il existe des voies d'élimination supplémentaires telles que le lait et les œufs qui n'ont pas été étudiées, malgré leur importance évidente en tant qu'aliments, sans compter les risques de contamination de la descendance.

En terme de devenir dans l'organisme, l'essentiel de la transformation de la chlordécone est la formation de chlordécol (CLDOH) susceptible d'être ensuite conjugué (sulfate, glucuronide,...) avec de considérables différences entre espèces. Les tableaux récapitulatifs présentés dans la thèse montrent le devenir de la chlordécone chez le rat, la gerbille, les monogastriques (homme et porc) et les polygastriques. Même chez les rongeurs, il existe des différences très importantes : la gerbille est capable de transformer la chlordécone en CLDOH, mais pas le rat ; chez l'Homme, chez la gerbille et le porc qui sont capables de métaboliser la chlordécone, le CLDOH sous forme libre est éliminé *via* les fèces.

A l'aide des expérimentations menées par Maïlie SAINT-HILAIRE il a été possible d'améliorer nos connaissances sur la toxicocinétique de la chlordécone chez la brebis. Ses travaux ont démontré que la chlordécone est partiellement métabolisée en CLDOH par une chlordécone réductase dans le foie des brebis. Par la suite, la chlordécone et le CLDOH peuvent être transformés à l'aide d'UDP-glucuronosyl-transférases et de sulfo-transférases en dérivés conjugués de la chlordécone et du CLDOH. Le CLDOH est un métabolite intermédiaire qui n'est quasiment jamais quantifié dans l'organisme animal hormis dans le tissu gras. L'élimination de la chlordécone se fait majoritairement *via* les fèces : 1/3 de la molécule est éliminé sous forme de chlordécone et 1/6 est éliminé sous forme de CLDOH. La voie urinaire est une voie mineure d'élimination de la chlordécone.

Ce travail complète donc nos connaissances sur un maillon important de la chaîne alimentaire humaine à savoir le mouton et souligne une fois de plus la prudence nécessaire en cas d'extrapolation inter-spécifique.

Les données quantifiées devraient aboutir à la construction d'un modèle compartimental du devenir et de la distribution de la chlordécone, pouvant prédire les concentrations tissulaires chez la brebis et *in fine* conseiller sur les pratiques d'élevage propres à réduire l'exposition de l'animal et diminuer les risques sanitaires.

Cette thèse amène à s'interroger sur le rôle environnemental du CLDOH et de ses dérivés conjugués. Dans le plus récent rapport sur la contamination des bassins versants de la Guadeloupe continentale par la chlordécone, 86,5% des pesticides retrouvés dans les bassins de Basse-Terre étaient la chlordécone, la 5b-hydrochlordécone et le CLDOH (Rochette *et al.*, 2017). Sur 62 bassins, la chlordécone a été retrouvée dans 40, le 5b-hydrochlordécone a été retrouvée dans 24 et le CLDOH dans 12. Ce CLDOH pourrait être d'origine animale, mais actuellement, peu d'études ont été effectuées concernant le devenir, le comportement et la toxicité de ce métabolite.

Reste une caractéristique remarquable du métabolisme de la chlordécone, propre à susciter la curiosité des scientifiques : les métabolites manquants. Des études anciennes avaient montré qu'au bout de trois mois, les deux tiers seulement de la dose administrée au rat étaient éliminés *via* les fèces. Maïlie SAINT-HILAIRE a mis clairement en évidence qu'environ la moitié de la dose de chlordécone administrée aux brebis est éliminée *via* les fèces et une petite fraction par voie urinaire : où est passé le reste ? Une incertitude sur le plan quantitatif n'atteindrait pas les 30 à 40% manquants du bilan d'élimination. Autre hypothèse : il y aurait une voie de stockage, de métabolisation et/ou d'élimination de la chlordécone qui serait inconnue.

Dans tout ce travail, il faut souligner l'importance de la méthodologie. L'analyse des études antérieures avait montré des lacunes dans les techniques : une part importante de la thèse de Maïlie SAINT-HILAIRE a consisté à les améliorer. La combinaison de techniques d'extraction simplifiée QuEChERS, (*Quick, Easy, Cheap, Efficient, Rugged and Safe*), d'une analyse par LC-MS/MS et l'utilisation d'étalons internes isotopiques a permis le dosage de la chlordécone et du CLDOH. Il reste encore des ajustements notamment pour un suivi du CLDOH, qui contrairement à la chlordécone, se stockerait plus facilement dans le tissu gras que dans les autres tissus (foie et muscle par exemple). Maïlie SAINT-HILAIRE précise qu'une validation supplémentaire serait aussi nécessaire pour disposer de méthodes de dosage de la chlordécone et du CLDOH dans le tissu adipeux et dans le sérum permettant d'étudier l'imprégnation des animaux ou de l'Homme.

Vers une méthode de dosage directe du CLDOH glucuronidé et sulfaté ? Une amélioration des méthodes permettrait de doser la chlordécone, le CLDOH, le CLDOH sulfaté et le CLDOH glucuronidé, de pouvoir distinguer le chlordécol sulfaté du chlordécol glucuronidé et de vérifier le rendement de déconjugaison des métabolites conjugués. En effet, les résultats ont montré qu'après injection intraveineuse de chlordécone, la forme majoritairement éliminée dans les urines est le CLDOH conjugué. De plus, après injection intraveineuse de CLDOH, la forme majoritairement retrouvée dans le sérum et les urines est aussi le CLDOH conjugué. Par conséquent, afin d'affiner les bilans quantitatifs d'élimination de la chlordécone, il sera important de mettre au point une méthode de dosage de ces dérivés conjugués.

Atout supplémentaire de l'amélioration méthodologique, diminuer le coût et aussi augmenter la rapidité des analyses. Il faut être conscient que réaliser des avancées dans la connaissance du devenir et de la distribution de la chlordécone dans l'environnement ou chez l'animal nécessite de nombreuses analyses, cela demande du temps et a un coût très élevé.

La thèse de Maïlie SAINT-HILAIRE est donc riche d'enseignements pour le futur sur une problématique de santé publique (ce travail a été mené notamment avec le concours de l'Anses). L'Académie d'agriculture ne peut qu'en féliciter l'auteure et souhaite que ce travail figure en bonne place dans l'ensemble des études scientifiques et des différents plans mis en place pour diminuer le risque sanitaire chez la population antillaise en Guadeloupe et Martinique.