

Compte rendu du Groupe Inter-Alliances et du Groupe d'Observation et de Suivi Scientifique

Effets sanitaires et environnementaux du Chlordécone

Données récentes obtenues par les chercheurs des alliances de recherche

Ce rapport a été rédigé par le Groupe Inter-Alliances et le Groupe d'Observation et de Suivi Scientifique. Il vise à faire le point sur les connaissances portant sur la toxicité humaine du Chlordécone (dans une première partie), acquises depuis la mise en place du Plan Chlordécone en 2008 par les opérateurs de recherche français. Il ne s'agit pas d'une expertise collective mais d'un résumé des contributions des laboratoires de recherche des alliances de recherche et notamment d'Aviesan pour les aspects sanitaires. Après une introduction générale, les différents effets seront décrits. Une section supplémentaire fera le point sur le suivi des recommandations du conseil scientifique de 2009.

Introduction

Historique.

Le chlordécone est un pesticide organochloré de synthèse absent à l'état naturel dans l'environnement. Les premières utilisations du chlordécone aux Antilles se situent vers 1973 pour lutter contre le charançon du bananier. Son usage sera interrompu quelques années plus tard, suite à l'arrêt de sa production aux USA. Il sera réintroduit à partir de 1981 et employé dans les cultures bananières jusqu'en 1993. La pollution de sols et la contamination de la faune sauvage par le chlordécone aux Antilles ont été documentées pour la première fois par des chercheurs de l'INRA en 1977 et 1980 respectivement. Cependant, ce n'est qu'à partir de 1999 qu'on a constaté l'extension de cette pollution aux eaux destinées à la consommation humaine ainsi qu'à diverses denrées alimentaires locales, végétales et animales, terrestres et aquatiques. De nos jours, la pollution des sols au chlordécone persiste du fait de sa résistance exceptionnelle à la dégradation biotique et abiotique. Les populations continuent à y être exposées par le biais de son transfert dans la chaîne alimentaire (contamination des poissons et les légumes/racines notamment).

Les effets des pesticides.

Il est important de replacer les effets du chlordécone dans le cadre des effets des pesticides

en général. Concernant les effets sanitaires, une expertise de l'Inserm publiée en 2013 a résumé l'état des connaissances, les incertitudes qui demeuraient et les niveaux de preuve permettant d'associer l'exposition à des pesticides à des impacts sanitaires (<https://www.inserm.fr/information-en-sante/expertises-collectives/pesticides-effets-sur-sante>). Cette expertise a conclu à la présence de fortes présomptions d'association entre certains pesticides et certains types de cancers comme les lymphomes non hodgkiniens et le cancer de la prostate. Elle a indiqué aussi une forte probabilité d'association entre l'exposition à certains pesticides et des maladies neurodégénératives comme la maladie de Parkinson, des troubles de la fertilité et des troubles du développement neurocognitif de l'enfant dont la mère a été exposée pendant la grossesse. Des associations étaient aussi possibles avec d'autres événements de santé même si le niveau de preuve était inférieur. La plupart de ces effets présumés étaient observés chez les travailleurs utilisant les pesticides. Cette expertise a évoqué plusieurs mécanismes possibles comme la perturbation endocrinienne et le stress oxydant.

Malgré la présence encore de nombreuses incertitudes, le chlordécone est un des pesticides dont les effets sanitaires sont les mieux connus. A partir du début des années 2000, la mobilisation des acteurs de la recherche française a permis de mieux comprendre ces effets, même s'il reste encore de nombreuses zones d'ombre qui méritent d'être explorées. Grâce à ces données, les connaissances sur les effets des pesticides en général ont pu progresser.

Les premières données sur la toxicité du Chlordécone.

Les premières données toxicologiques du chlordécone datent du début des années 1960 et ont été rapportées dans le dossier d'autorisation et d'enregistrement comme pesticide aux Etats-Unis (sous le nom de Képone). Elles soulignaient que l'administration par voie orale et à des doses élevées de la molécule à des rats de laboratoire provoque des troubles neurologiques caractérisés par des tremblements des membres, une atrophie testiculaire et des lésions hépatiques tumorales. De nombreuses études chez diverses espèces animales (mammifères, oiseaux, poissons) ont confirmé les suspicions sur la toxicité de ce composé. Le chlordécone traverse la barrière placentaire et l'exposition des femelles gestantes porte atteinte au développement pré et postnatal, notamment sur le plan neurologique moteur et comportemental, et sexuel. Le chlordécone présente une particularité toxicologique supplémentaire, celle de potentialiser les effets hépatiques induits par des agents hépatotoxiques. Des études académiques de cancérogenèse chez l'animal de laboratoire sont à l'origine de son classement, en 1979, comme cancérogène possible pour l'Homme par le Centre International de Recherche sur le Cancer de l'OMS (qui classe les composés selon le poids des preuves de leur dangerosité en cancérogènes avérés [groupe 1], cancérogènes probables [groupe

2A], cancérogènes possibles [groupe 2B], inclassables quant à leur cancérogénicité [groupe 3] ou probablement pas cancérogènes [groupe 4]). Les mécanismes biologiques conduisant aux manifestations toxiques du chlordécone sont encore mal compris. Cependant, plusieurs modes d'actions ont été décrits. Le chlordécone interagit avec des neurotransmetteurs et présente des propriétés hormonales de type oestrogénique et progestagénique. A cet égard il est considéré par la communauté scientifique comme étant un perturbateur endocrinien.

Chez l'Homme, la toxicité du chlordécone a été mise en évidence suite à l'exposition accidentelle et à de fortes doses des employés d'une usine fabriquant le pesticide à Hopewell (Virginie, États-Unis). Des atteintes neurologiques spécifiques (tremblements intentionnels des membres, incoordination motrice, troubles de l'humeur, de l'élocution et de la mémoire récente, mouvements anarchiques des globes oculaires), testiculaires (modifications de certaines caractéristiques spermatiques) et une hépatomégalie fonctionnelle ont été identifiées et regroupées sous le terme de Syndrome du Képone. La survenue et la sévérité des troubles étaient corrélées positivement à la concentration plasmatique en chlordécone, permettant ainsi d'établir un seuil pour la manifestation d'un signe ou d'un symptôme clinique de l'ordre de 1 mg par litre de sang. Ces troubles se sont avérés en grande partie réversibles après l'arrêt de l'exposition et en lien avec la diminution des concentrations de chlordécone dans le sang. Dans ces circonstances, la demi-vie du chlordécone dans le sang a été estimée entre 120 et 160 jours.

Ces premières données montraient bien la toxicité du chlordécone à forte dose. En revanche, de nombreuses incertitudes persistaient quant à ses effets chez l'Homme lorsque l'exposition est chronique, à dose faible et combinée avec d'autres agents toxiques ou facteurs de stress. C'est dans cette direction que les recherches ont été conduites ces dernières années.

Effets sanitaires du Chlordécone : données récentes.

1. Fertilité masculine

Une étude transversale réalisée en Guadeloupe entre 1999 et 2001 parmi des hommes salariés, dont la moitié dans le secteur agricole de la banane, a permis d'étudier la relation entre l'exposition au chlordécone et leur fertilité (1, 2). Aucune association n'a été observée entre les concentrations plasmatiques en chlordécone et les paramètres du sperme (volume séminal, nombre, mobilité et morphologie des spermatozoïdes) ainsi qu'avec le délai nécessaire à concevoir un enfant. Ces résultats ne sont pas surprenants tenant compte du niveau d'exposition constaté (< 0,1 mg/L de sang), bien en dessous du seuil (> 1 mg/L de sang) à partir duquel des atteintes spermatiques ont été rapportées chez les ouvriers de l'usine de fabrication du chlordécone à Hopewell (USA) fortement

exposés à cette molécule. Il est à noter que ces observations tant à Hopewell qu'aux Antilles résultent d'un contexte d'exposition à l'âge adulte. Une étude récente réalisée chez la souris montre que l'exposition gestationnelle à de faibles concentrations en chlordécone entraîne à la troisième génération une diminution du nombre des cellules souches germinales, une atteinte de leur différenciation et une diminution du nombre de spermatozoïdes matures (3). Ces résultats sont cohérents avec les effets transgénérationnels observés expérimentalement pour d'autres perturbateurs endocriniens mais dont les mécanismes demeurent assez mal compris. Malgré l'absence d'arguments en faveur de la transposition de tels résultats à l'homme, cette étude soulève néanmoins la question d'un impact éventuel des expositions au chlordécone sur la fertilité des générations qui sont nées après l'introduction de ce pesticide aux Antilles, en particulier après 1981.

2. Grossesse et développement de l'enfant

La cohorte mère-enfant TIMOUN a été mise en place par l'INSERM en Guadeloupe pour étudier l'impact des expositions au chlordécone sur le déroulement et les pathologies associées à la grossesse ainsi que sur le développement prénatal (in utéro) et postnatal des enfants. De 2004 à 2007, 1068 femmes ont été incluses au cours de leur 3^{ème} trimestre de grossesse.

2.1 Déroulement de la grossesse

L'exposition maternelle au chlordécone a été estimée par son dosage dans le sang prélevé à l'occasion de l'accouchement. Aucune association n'a été retrouvée avec le risque de survenue de diabète gestationnel ou de pré-éclampsie (forme aggravée d'hypertension se produisant au cours de la deuxième moitié de la grossesse) (4). Cependant, une association inverse a été observée avec le risque d'hypertension gestationnelle pendant la grossesse. Cette association négative pourrait être expliquée par un effet hypotensif du chlordécone en lien possible avec sa capacité à interagir avec le système nerveux sympathique et/ou avec la progestérone.

En revanche, l'exposition maternelle au chlordécone est significativement associée et de manière positive à un risque accru de prématurité (accouchement avant la 37^{ème} semaine d'aménorrhée) ainsi qu'à une réduction de la durée de la grossesse (5). Des arguments biologiques suggèrent que ces effets pourraient être liés à la perturbation hormonale (œstrogénique et/ou progestagénique) induite par la molécule.

2.2 Développement psychomoteur du nourrisson

Tenant compte des effets neurologiques, comportementaux et moteurs, observés lors d'une exposition périnatale au chlordécone chez l'animal de laboratoire, une attention particulière a été portée à ces aspects chez les nourrissons issus de la cohorte TIMOUN.

A l'âge de 7 mois, l'exposition prénatale au chlordécone est associée de manière significative à une perturbation de certains tests cognitifs et comportementaux du nourrisson: une réduction du score estimant la préférence visuelle pour la nouveauté et de celui estimant la motricité fine (6). Chez ces enfants et à l'âge de 18 mois, l'exposition prénatale au chlordécone (estimée par le dosage de cette substance dans le sang du cordon) est toujours associée de manière significative à une réduction du score estimant la motricité fine (7). Une analyse stratifiée par sexe a montré que cette association est restreinte aux enfants de sexe masculin. Cette observation est compatible avec les propriétés hormonales oestrogéniques du chlordécone et cohérente avec certains effets différentiels en fonction du sexe constatés au cours du développement dans des études expérimentales chez l'animal de laboratoire. Il est à noter, qu'aussi bien à l'âge de 7 mois qu'à l'âge de 18 mois, l'exposition post-natale au chlordécone via l'allaitement (estimée par le dosage du chlordécone dans le lait maternel) n'est associée à aucune modification des aspects du développement évalué.

2.3 chlordécone et thyroïde

L'exposition prénatale au chlordécone est associée à une augmentation de la concentration circulante en hormone thyroïdienne (TSH, produite par l'hypophyse et régulant la sécrétion des hormones thyroïdiennes) chez le nourrisson à l'âge de 3 mois (8). Une augmentation de la TSH même si elle reste dans une zone normale pour l'âge, est un marqueur d'interférence avec le système thyroïdien, bien qu'aucune association de ce biomarqueur avec les scores estimant la motricité fine n'a pu être retrouvée. L'exposition postnatale au chlordécone (estimée par la mesure de sa concentration dans le lait chez les mamans allaitantes à 3 mois) est en revanche associée à une diminution des fractions libres (biologiquement actives) de l'hormone thyroïdienne triiodothyronine (fT3) chez les deux sexes et de l'hormone thyroïdienne thyroxine (fT4) chez les filles, même si les concentrations hormonales restent dans des zones normales et ne sont pas associées à des modifications de la motricité fine. En résumé, il existe bien une interférence modérée avec le système thyroïdien, mais les implications cliniques de ces interférences ne sont pas établies.

2.4 Chlordécone et développement anthropométrique

L'exposition prénatale au chlordécone (sang du cordon) n'est pas associée à une modification du poids de l'enfant à la naissance (9). Lors du suivi des enfants dès leur naissance et jusqu'à l'âge de 18 mois, les chercheurs ont observé que l'exposition prénatale au chlordécone était associée à un indice de masse corporelle (IMC, poids rapporté au carré de la taille) plus élevé chez les garçons

uniquement à l'âge de 3 mois alors que chez les filles, une association similaire a été constatée à 7 et 18 mois (10). Autant chez les filles que chez les garçons, l'augmentation de l'IMC est expliquée principalement par une réduction de la taille. Inversement, l'exposition postnatale, qu'elle soit estimée par la concentration en chlordécone dans le lait à 3 mois ou par l'estimation de l'apport journalier en chlordécone dans l'alimentation, est associée à un IMC plus faible et une réduction de la taille et du poids. Ces résultats ne sont pas encore expliqués sur le plan mécanistique, néanmoins ils font écho aux propriétés oestrogéniques de la molécule, dans la mesure où les œstrogènes jouent un rôle majeur dans la croissance osseuse.

3. Cancer de la prostate

Une étude de type cas-témoins en population générale a été réalisée par l'INSERM en Guadeloupe (Karuprostate) au cours de la période 2004-2007 et a comparé 709 cas incidents de cancer de la prostate à 723 témoins (11). Une association positive, dose-dépendante et significative a été retrouvée entre l'exposition au chlordécone, estimée par la mesure de sa concentration plasmatique, et le risque de survenue d'un cancer de la prostate. Une association similaire, également significative, a été observée en utilisant un indicateur cumulé d'exposition au chlordécone (intégrant la mesure de sa concentration plasmatique et la durée de résidence aux Antilles depuis 1973, date d'introduction du chlordécone dans ces territoires). Ces associations ne sont pas modifiées par la prise en compte d'autres polluants persistants tels que le DDE (principal métabolite du pesticide DDT) et les polychlorobiphényles (PCB) (12). Une explication biologique plausible de ces effets serait la capacité du chlordécone à interférer avec les voies de signalisation des œstrogènes, elles-mêmes impliquées dans la progression du cancer de la prostate. Le chlordécone, via sa liaison aux récepteurs aux œstrogènes, favorise également l'angiogenèse (croissance de nouveaux vaisseaux sanguins), une étape critique dans le processus de la promotion tumorale [13].

Le chlordécone a été considéré comme cancérogène possible chez l'Homme par le CIRC en 1979 et comme pouvant être raisonnablement anticipé cancérogène pour l'Homme en 1981 par le National Toxicology Program, NTP (dépendant du NIH et des agences sanitaires américaines) sur la base des études chez le rongeur (études académiques et études industrielles). En 2013, l'expertise collective de l'Inserm "Pesticides : effets sur la santé" a estimé, sur la base des études existantes et en lien avec les connaissances sur d'autres pesticides et perturbateurs endocriniens, qu'il y avait de fortes présomptions d'un lien entre l'exposition au chlordécone et la survenue du cancer de la prostate.

4. Potentialisation des effets hépatiques induits par des agents hépatotoxiques

Dans le cadre du projet de recherche ANR HEPATOCHLOR 2012-2017, une étude expérimentale menée à l'IRSET a permis de montrer sur un modèle murin que le chlordécone administré par voie orale pendant 12 semaines potentialise la fibrose hépatique induite par un agent hépatotoxique (le tétrachlorure de carbone ou CCL4) (14). Par ailleurs, une nouvelle approche méthodologique ayant recours à l'imagerie par spectrométrie de masse MALDI-TOF a permis, chez des souris co-exposées par voie orale au chlordécone et au tétrachlorure de carbone, CCL4, un agent hépatotoxique puissant, de préciser la distribution tissulaire du chlordécone dans le foie et de quantifier le chlordécone dans cet organe (15).

Conclusion

Les recherches menées depuis 2008 par les opérateurs de recherche français aboutissent à un ensemble de données convergentes avec ce qui était déjà connu ou suspecté sur la dangerosité du chlordécone. Grâce notamment aux études épidémiologiques disponibles, elles montrent que l'exposition des populations à des doses environnementales de cette substance est associée à un risque plus élevé de survenue de cancer de la prostate, de prématurité et à de moins bons scores estimant le neuro-développement chez les nourrissons. Il faut rappeler que l'existence d'une association entre l'exposition à un contaminant et un effet sanitaire n'est pas la preuve d'une relation causale. Ces associations doivent être interprétées en fonction des données expérimentales, des connaissances sur les mécanismes d'action du chlordécone et de l'ensemble des études similaires sur les effets des pesticides de la même famille. La poursuite des études déjà entreprises tout comme celles initiées ces dernières années devraient apporter de nouvelles informations à brève échéance. Tout n'est sûrement pas encore connu sur les effets sanitaires potentiels que pourraient entraîner la contamination de la population au chlordécone et cela justifie sans doute la poursuite des efforts de recherche. Les conclusions des recherches réalisées, en dépit de leurs limites inhérentes, constituent néanmoins un ensemble d'informations suffisamment cohérentes et plausibles d'un point de vue biologique pour qu'elles puissent être prises en considération par les autorités en charge de l'évaluation et de la gestion des risques.

Références

- [1] Multigner L, Kadhel P, Huc-Terki F, Thome, JP, Janky, E, Auger, J (2006) Exposure to chlordecone and male fertility in Guadeloupe (French West Indies). *Epidemiology* 17: 6, S372
- [2] Multigner L, Kadhel P, Pascal M, Huc-Terki F, Kercret H, Massart C, Janky E, Auger J, Jégou B. (2008) Parallel assessment of male reproductive function in workers and wild rats exposed to pesticides in banana plantations in Guadeloupe. *Environ Health* 7:40
- [3] Gely-Pernot A, Hao C, Legoff L, Multigner L, D'Cruz SC, Kervarrec C, Jégou B, Tevosian S, Smagulova F. Gestational exposure to chlordecone promotes transgenerational changes in the murine reproductive system of males. *Scientific Reports*, sous presse, 2018
- [4] Saunders L, Kadhel P, Costet N, Rouget F, Monfort C, Thomé JP, Guldner L, Cordier S, Multigner L.

- (2014) Hypertensive disorders of pregnancy and gestational diabetes mellitus among French Caribbean women chronically exposed to chlordecone. 2014; *Environ Int* 68: 171-6.
- [5] Kadhel P, Monfort C, Costet N, Rouget F, Thomé JP, Multigner L, Cordier S. Chlordecone exposure, length of gestation, and risk of preterm birth. 2014; *Am J Epidemiol* 179: 536-44.
- [6] Dallaire R, Muckle G, Rouget F, Kadhel P, Bataille H, Guldner L, Seurin S, Chajès V, Monfort C, Boucher O, Thomé JP, Jacobson SW, Multigner L, Cordier S. Cognitive, visual, and motor development of 7-month-old Guadeloupean infants exposed to chlordecone. 2012; *Environ Res* 118:79-85
- [7] Boucher O, Simard MN, Muckle G, Rouget F, Kadhel P, Bataille H, Chajès V, Dallaire R, Monfort C, Thomé JP, Multigner L, Cordier S. (2013) Exposure to an organochlorine pesticide (chlordecone) and development of 18-month-old infants. 2013; *Neurotoxicology* 35:162-8
- [8] Cordier S, Bouquet E, Warembourg C, Massart C, Rouget F, Kadhel P, Bataille H, Monfort C, Boucher O, Muckle G, Multigner L. Perinatal exposure to chlordecone, thyroid hormone status and neurodevelopment in infants: The Timoun cohort study in Guadeloupe (French West Indies). 2015; *Environ Res* 138:271-8.
- [9] Hervé D, Costet N, Kadhel P, Rouget F, Monfort C, Thomé JP, Multigner L, Cordier S. Prenatal exposure to chlordecone, gestational weight gain, and birth weight in a Guadeloupean birth cohort. 2016; *Environ Res* 151:436-44.
- [10] Costet N, Pelé F, Comets E, Rouget F, Monfort C, Bodeau-Livinec F, Langaniza EM, Bataille H, Kadhel P, Multigner L, Cordier S. Perinatal exposure to chlordecone and infant growth. 2015; *Environ Res*: 142:123-34.
- [11] Multigner L, Ndong JR, Giusti A, Romana M, Delacroix-Maillard H, Cordier S, Jégou B, Thome JP, Blanchet P. Chlordecone exposure and risk of prostate cancer. 2010; *J Clin Oncol* 28:3457-62
- [12] Emeville E, Giusti A, Coumoul X, Thomé JP, Blanchet P, Multigner L. (2015) Associations of Plasma Concentrations of Dichlorodiphenyldichloroethylene and Polychlorinated Biphenyls with Prostate Cancer: A Case-Control Study in Guadeloupe (French West Indies). 2015; *Environ Health Perspect* 123:317-23
- [13] Clere N, Lauret E, Malthiery Y, Andriantsitohaina R, Faure S. Estrogen receptor alpha as a key target of organochlorines to promote angiogenesis. 2012 *Angiogenesis*. 15:745-760.
- [14] Tabet E, Genet V, Tiaho F, Lucas-Clerc C, Gelu-Simeon M, Piquet-Pellorce C, Samson M. Chlordecone potentiates hepatic fibrosis in chronic liver injury induced by carbon tetrachloride in mice. 2016 *Toxicol Lett*. 255:1-10.
- [15] Lagarrigue M, Lavigne R, Tabet E, Genet V, Thomé JP, Rondel K, Guével B, Multigner L, Samson M, Pineau C. Localization and in situ absolute quantification of chlordecone in the mouse liver by MALDI imaging. 2014 *Anal Chem*, 86:5775-5783.

ANNEXE.

Bilan du suivi des recommandations Conseil Scientifique Inserm- InVs (2009)

Le conseil scientifique Inserm-Invs a analysé les effets sanitaires et environnementaux du chlordécone ; Il a émis un certain nombre de recommandations en 2009. Nous faisons ici un bilan succinct du suivi de certaines de ces recommandations en les rappelant et en faisant référence aux travaux réalisés

RECHERCHE ETIOLOGIQUE

Recommandation 1 : développer la recherche toxicologique

1) Il s'agira, prioritairement de : rechercher des cibles toxiques peu ou pas explorées dans le passé tout en poursuivant les études portant sur le développement neurocomportemental et le système immunitaire. Les propriétés hormonales du chlordécone, qui en font un modèle reconnu de perturbateurs endocrinien, devront être explorées. C'est dans cette optique qu'il semble justifié d'étudier les effets épigénétiques et transgénérationnels du chlordécone, d'explorer les effets à faible doses et les relations dose-effets non monotoniques ;

- Hiérarchiser la multitude des mécanismes toxiques rapportés
- Vérifier leur transposition possible chez l'Homme
- Investiguer les mécanismes toxicologiques pouvant entraîner des effets à long terme
- Explorer les effets à faible dose et les cibles toxiques non prises en compte jusqu'à ce jour

*** Plusieurs études ont exploré les aspects hormonaux du chlordécone chez des invertébrés :**

Giusti A, Leprince P, Mazzucchelli G, Thomé JP, Lagadic L, Ducrot V, Joaquim-Justo C. Proteomic analysis of the reproductive organs of the hermaphroditic gastropod *Lymnaea stagnalis* exposed to different endocrine disrupting chemicals. *PLoS One*. 2013 Nov 19;8(11):e81086.

Gaume B, Dodet N, Thomé JP, Lemoine S. Expression of biotransformation and oxidative stress genes in the giant freshwater prawn *Macrobrachium rosenbergii* exposed to chlordecone. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2015 Jun;22(11):7991-8002.

Giusti A, Lagadic L, Barsi A, Thomé JP, Joaquim-Justo C, Ducrot V. Investigating apical adverse effects of four endocrine active substances in the freshwater gastropod *Lymnaea stagnalis*. *Sci Total Environ*. 2014 Sep 15;493:147-55.

Lafontaine A, Gismondi E, Boulangé-Lecomte C, Geraudie P, Dodet N, Caupos F, Lemoine S, Lagadic L, Thomé JP, Forget-Leray J. Effects of chlordecone on 20-hydroxyecdysone concentration and chitinase activity in a decapod crustacean, *Macrobrachium rosenbergii*. *Aquat Toxicol*. 2016 Jul;176:53-63.

Legrand E, Forget-Leray J, Duflot A, Olivier S, Thomé JP, Danger JM, Boulangé-Lecomte C. Transcriptome analysis of the copepod *Eurytemora affinis* upon exposure to endocrine disruptor pesticides: Focus on reproduction and development. *Aquat Toxicol*. 2016 Jul;176:64-75.

Lafontaine A, Hanikenne M, Boulangé-Lecomte C, Forget-Leray J, Thomé JP, Gismondi E. Vitellogenin and vitellogenin receptor gene expression and 20-hydroxyecdysone concentration in *Macrobrachium rosenbergii* exposed to chlordecone. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2016 Oct;23(20):20661-20671.

Lafontaine A, Baiwir D, Joaquim-Justo C, De Pauw E, Lemoine S, Boulangé-Lecomte C, Forget-Leray J, Thomé JP, Gismondi E. Proteomic response of *Macrobrachium rosenbergii* hepatopancreas exposed to chlordecone: Identification of endocrine disruption biomarkers? *Ecotoxicol Environ Saf*. 2017 Jul;141:306-314.

*** Une étude de l'IRSET/INSERM a abordé la question des effets transgénérationnels/épigénétiques du chlordécone chez la souris. Cette étude est en révision dans *Scientific Reports* et un résumé sera présenté au prochain colloque Chlordécone en Martinique.**

*** Deux études ont analysé les caractéristiques proangiogéniques du chlordécone. Elles seront évoquées ci-dessous à propos des propriétés cancérogènes du chlordécone.**

Clere N, Lauret E, Malthiery Y, Andriantsitohaina R, Faure S. Estrogen receptor alpha as a key target of organochlorines to promote angiogenesis. *Angiogenesis*. 2012 Dec;15(4):745-60.

Alabed Alibrahim E, Andriantsitohaina R, Hardonnière K, Soleti R, Faure S, Simard G A redox-sensitive signaling pathway mediates pro-angiogenic effect of chlordecone via estrogen receptor activation. Int J Biochem Cell Biol. 2018 Apr;97:83-97.

2) étudier les effets des co-expositions avec d'autres toxiques (i.e. alcool) ou agents biologiques (virus de l'hépatite B) ayant des répercussions hépatiques, ainsi qu'avec d'autres polluants (i.e. autres produits phytosanitaires, métaux lourds)

*** Dans le cadre du projet de recherche ANR HEPATOCHLOR, une étude expérimentale menée à l'IRSET a montré que le chlordécone potentialise la fibrose hépatique induite par un agent hépatotoxique (CL₄C) :**

Tabet E, Genet V, Tiaho F, Lucas-Clerc C, Gelu-Simeon M, Piquet-Pellorce C, Samson M. Chlordecone potentiates hepatic fibrosis in chronic liver injury induced by carbon tetrachloride in mice. Toxicol Lett. 2016 Jul 25;255:1-10.

*** Dans le cadre de ce même projet ANR HEPATOCHLOR, une procédure ayant recours à l'imagerie MALDI a permis, chez des souris exposées par voie orale, de préciser la distribution tissulaire dans le foie et de quantifier le chlordécone dans cet organe :**

Lagarrigue M, Lavigne R, Tabet E, Genet V, Thomé JP, Rondel K, Guével B, Multigner L, Samson M, Pineau C. Localization and in situ absolute quantification of chlordecone in the mouse liver by MALDI imaging. Anal Chem. 2014 Jun 17;86(12):5775-83.

*** Le volet épidémiologique du projet HEPATOCHLOR s'est déroulé en Guadeloupe. Une communication sur l'état d'avancement sera faite lors du prochain Colloque Chlordécone en Martinique**

3) réaliser des études de cancérogenèse afin de compléter, sur des modèles animaux adaptés et sur des faibles doses, les études de référence réalisées dans le passé.

*** Le projet de recherche ANR CHLORPROST n'a pas encore formellement donné lieu à des publications. Cependant, une communication sur l'état d'avancement sera faite par F Laurent lors du prochain Colloque Chlordécone en Martinique.** Ce travail a permis de montrer chez le rat la rétention préférentielle du chlordécone dans la prostate, en particulier dans le tissu tumoral, ce qui pourrait s'expliquer par le caractère perturbateur endocrinien de la molécule qui favoriserait l'angiogenèse tumorale et la fixation du chlordécone sur des protéines affines au sein de la tumeur. Les conséquences moléculaires de cette accumulation spécifique ont également été étudiées.

*** Deux études ont caractérisé les effets pro-angiogéniques du chlordécone. Le chlordécone augmente, in vitro et in vivo chez la souris, la prolifération et la migration des cellules endothéliales (néovascularisation). Les auteurs montrent également que les propriétés proangiogéniques de la molécule se produisent par l'intermédiaire de l'activation des récepteurs alpha des estrogènes. Ils concluent que ces observations renforcent l'idée du potentiel cancérogène du chlordécone, lui-même étant par ailleurs un agoniste des récepteurs alpha des estrogènes.**

Clere N, Lauret E, Malthiery Y, Andriantsitohaina R, Faure S. Estrogen receptor alpha as a key target of organochlorines to promote angiogenesis. Angiogenesis. 2012 Dec;15(4):745-60.

Alabed Alibrahim E, Andriantsitohaina R, Hardonnière K, Soleti R, Faure S, Simard G A redox-sensitive signaling pathway mediates pro-angiogenic effect of chlordecone via estrogen receptor activation. Int J Biochem Cell Biol. 2018 Apr;97:83-97.

*** Ces mêmes auteurs, dans un travail non publié à ce jour mais qui sera présenté sous forme de communication lors du prochain Colloque Chlordécone en Martinique, rapportent qu'en utilisant un modèle de souris Nude xénotreffées avec des cellules tumorales humaines prostatiques (PC3), l'exposition au chlordécone entraîne une augmentation de la prolifération des cellules tumorales, de la taille de la tumeur ainsi que de la néo vascularisation.**

4) réaliser des études toxicologiques spécifiques, *in vitro* ou *in vivo*, afin d'explorer si le chlordécone peut être impliqué dans la survenue des pathologies neurodégénératives (i.e. syndromes parkinsoniens)

*** Aucune étude n'a abordé cet aspect à notre connaissance. Ces effets ont été observés pour d'autres pesticides**

5) développer des biomarqueurs d'exposition et d'effets ainsi que des modèles physiologiques toxico/pharmacocinétiques (type PB-PK), applicables à des études épidémiologiques à visée étiologique, et permettant d'étudier les variations temporelles, historiques ou futures, des expositions en fonction des caractéristiques individuelles des sujets.

*** La mesure de la concentration dans le sang du chlordécone constitue le meilleur indicateur (surrogate) possible de la charge corporelle à un instant t. Cette mesure a été employée dans les études épidémiologiques menées à ce jour et également par Santé Publique France lors de leur étude récente d'imprégnation en Guadeloupe et Martinique (résultats qui seront sans doute présentés lors du Colloque en Martinique).**

*** Concernant le modèle « physiologiques toxico/pharmacocinétiques (type PB-PK) » une étude est actuellement en cours et financé par le PNRPE (PK-CHLOR-ANTILLES) Développement d'un outil pharmacocinétique à base physiologique en appui aux évaluations et à la gestion des risques sanitaires portant sur la contamination par le chlordécone des populations aux Antilles françaises). Ce projet se déroule sur 2 ans (octobre 2017 – octobre 2019). Un état d'avancement sera brièvement présenté lors de la conférence de Claude Emond lors du colloque chlordécone en Martinique)**

Recommandation 2 : poursuivre et renforcer la recherche épidémiologique

Un programme pluriannuel de recherches épidémiologiques devrait être mis en place pour explorer les causes d'un certain nombre de maladies suspectées d'être en lien avec le chlordécone. Des études portant sur le cancer de la prostate (Karuprostate) et sur le développement intra-utérin et post-natal (Timoun) sont actuellement en cours. Il est nécessaire d'attendre les résultats de ces études, d'autant qu'elles pourraient suggérer des nouvelles pistes et hypothèses à tester ultérieurement. Toutefois, le Conseil scientifique rappelle qu'aucune étude épidémiologique, même de grande qualité, ne peut à elle seule établir un niveau de preuve parfait. Les conclusions causales doivent toujours être tirées à l'aune de l'ensemble des données scientifiques disponibles. Par ailleurs, compte tenu des éléments fournis par les études toxicologiques disponibles et à venir (recommandation n° 1), mais aussi des niveaux d'exposition des populations antillaises au chlordécone ainsi que de la durée prévisible de cette exposition, des études épidémiologiques supplémentaires sont et seront justifiées en fonction des avancées dans la connaissance.

- Compléter les études Karuprostate et Timoun, sur d'autres agents
- Explorer le lien entre le chlordécone et le cancer du sein chez la femme et le cancer du foie et les myélomes multiples
- Explorer la faisabilité d'une étude comparative à Karuprostate en Martinique et auprès des Antillais résidant en métropole
- Explorer les pathologies neurodégénératives, en particulier les syndromes parkinsoniens, autant en Martinique qu'en Guadeloupe
- Développer des études portant sur la fonction de reproduction

- Définir les questions de recherche

Il est essentiel que les ressources soient disponibles pour ce faire.

*** Ces études ont été décrites dans le compte rendu. Globalement des ressources ont été déployées pour réaliser les travaux décrits dans ce texte. Des travaux supplémentaires sont prévus et ils nécessiteront des ressources.**

Il s'agira prioritairement de : compléter les études en cours (cas-témoins Karuprostate et cohorte --mère-enfant Timoun) sur d'autres agents de l'environnement (i.e. métaux lourds, pesticides organophosphorés...) pouvant agir en synergie avec le chlordécone ;

*** Abordé dans le texte ci-dessus**

explorer les pathologies tumorales telles que le cancer du sein chez --la femme et le cancer du foie et les myélomes multiples dans les deux sexes.

*** Des projets débutent sur ces questions. Une étude pilote démarre actuellement sur le cancer du sein en Guadeloupe associant CHU Guadeloupe, l'Université de Columbia et l'IRSET. Cette étude ne bénéficie que d'une subvention de 15K€. Concernant le myélome multiple, un projet devrait débuter en Guadeloupe et Martinique porté par les Registres du Cancer et en collaboration avec l'IRSET. Concernant le cancer du foie, un projet d'étude comprenant un volet expérimental et deux cohortes populationnelles (métropolitaine et antillaise) a été soumis pour financement (IRSET).**

Pour les cancers prostatiques, s'il convient d'attendre les résultats complets de l'étude en cours réalisée en Guadeloupe, la faisabilité d'une étude comparative avec les Antillais émigrés en métropole mériterait d'être explorée tout comme celle d'études similaires ou complémentaires en Martinique ;

*** Abordé dans le texte ci-dessus.**

*** La possibilité d'une étude « comparative » avec les antillais émigrés a été explorée avec des urologues parisiens et reste extrêmement difficile à réaliser d'un point de vue logistique. De plus, la plupart des antillais résidant en métropole n'ont pas ou peu été exposé au chlordécone, ce qui limite évidemment l'intérêt d'une telle étude.**

étudier les pathologies neurodégénératives, en particulier --les syndromes parkinsoniens, aussi bien en Martinique qu'en Guadeloupe ;

• Aucune étude n'a abordé cet aspect.

développer des études portant sur la fonction de reproduction. Ces études devront tenir compte des résultats de la cohorte mère-enfant Timoun tout comme des premières observations issues du registre des malformations des Antilles (Remalan) mis en place début 2009. Chez l'enfant, il convient d'attendre les résultats complets de la cohorte mère-enfant Timoun pour définir les questions prioritaires de recherche qui resteraient en suspens.

*** pour ce qui concerne reproduction et Timoun c'est abordé dans le texte ci-dessus**

*** Le registre Remalan a été financé et effectivement mis en place. Il existe une publication dans le Bulletin de Veille Sanitaire n° 6, 2012**

<https://www.saintlaurentdumaroni.fr/attachment/356056/>. Ce premier rapport de Rémalan montrait que les taux de malformations congénitales aux Antilles ne différaient pas sensiblement de ceux attendus et observés par ailleurs en métropole.

* Une étude sur chlordécone et malformations réalisée dans le cadre de la cohorte TIMOUN vient d'être finalisée. Ce sont des données encore non publiées (article en cours de rédaction) mais qui feront l'objet d'une communication lors du prochain colloque chlordécone en Martinique.

II. SUIVI DE L'ETAT DE SANTE ET DES EXPOSITIONS

Recommandation 3: améliorer la connaissance des expositions pour évaluer les risques chez des populations spécifiques

- Identifier des sous-populations prioritaires à une évaluation de risque et élaborer des scénarios pertinents pour estimer leur exposition

* La publication de Guldner et al (2010) provenant de l'étude TIMOUN couplée à l'étude HIBISCUS (2004) puis à l'étude conjointe Anses – Inserm (2012) et le rapport Anses (2011) ont permis de caractériser l'exposition chez la femme enceinte, d'identifier les déterminants alimentaires de l'exposition et *in fine* de caractériser cette population comme prioritaire

Guldner L, Multigner L, Héraud F, Monfort C, Thomé JP, Giusti A, Kadhel P, Cordier S. Pesticide exposure of pregnant women in Guadeloupe: ability of a food frequency questionnaire to estimate blood concentration of chlordecone. Environ Res. 2010 Feb;110(2):146-51.

Multigner, L. and P. Kadhel (2004). "Exposition à des polluants environnementaux chez la femme enceinte et son enfant en Guadeloupe. Niveau de chlordécone dans le sang maternel et étude des déterminants de l'imprégnation." INSERM U625 & Service de Gynécologie - Obstétrique CHU Pointe à Pitre, Rapport Final: 35 p

Seurin S, Rouget F, Reninger JC, Gillot N, Loynet C, Cordier S, Multigner L, Leblanc JC, Volatier JL, Héraud F. Dietary exposure of 18-month-old Guadeloupean toddlers to chlordecone. Regul Toxicol Pharmacol. 2012 Aug;63(3):471-9.

<https://www.anses.fr/fr/system/files/PASER-Ra-ChlordeconeEnfants.pdf>

Recommandation 4 : réaliser tous les cinq ans une étude d'imprégnation au chlordécone dans la population générale et dans des groupes cibles particuliers

- Fournir une « photographie » de l'imprégnation biologique et identification des populations les plus exposées

- Une première photographie vient d'être réalisée dans le cadre de l'étude Kannari (Santé Publique France)

Recommandation 5: mieux connaître les conséquences sanitaires de l'exposition au chlordécone chez les travailleurs exposés

- Mener une étude de faisabilité de reconstitution de la cohorte des travailleurs de la banane qui étaient en activité lors de la période d'utilisation du chlordécone

* Cette étude de faisabilité a été réalisée par l'InVS :

http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=8425

Suite à quoi l'InVS a sollicité l'IRSET pour réaliser cette reconstitution

02/07/2018

Recommandation 12 : Organiser durablement la recherche en santé environnementale dans les Départements français d'Amérique

*** L'INSERM a soutenu l'installation d'une structure pérenne (site Guadeloupe de l'IRSET) en affectant sur site deux DR Inserm (L Multigner de 2008 à 2017 et D Luce à partir de 2010) et en recrutant une AI.**