

Exposition aux pesticides et au chlordécone Risque de survenue d'un cancer de la prostate

Expertise collective Inserm

Rapport préliminaire

**Pôle Expertise collective Inserm
Institut de Santé publique
8 rue de la Croix Jarry
75013 Paris
Février 2019**

Ce rapport présente les travaux du groupe d'experts réunis par l'Inserm dans le cadre de la procédure d'expertise collective pour répondre à la demande de 5 directions générales de l'état - la prévention des risques, la santé, le travail, l'alimentation - et le ministère de l'agriculture et de l'alimentation

Ce travail s'appuie essentiellement sur les données issues de la littérature scientifique disponible en date du dernier trimestre 2018. Plus de 280 documents ont été rassemblés à partir de l'interrogation de différentes bases de données et des recherches complémentaires ont été effectuées par les experts ou en collaboration avec le Pôle d'expertise collective.

Le Pôle d'expertise collective de l'Inserm, rattaché à l'Institut thématique Santé publique, a assuré la coordination de cette expertise.

Experts et auteurs

Isabelle BALDI, Équipe EPICENE - Épidémiologie des cancers et expositions environnementales, Centre de recherche Inserm U 1219, Bordeaux

Jérémy BOTTON, Epi-Phare ANSM-Cnam, Épidémiologie des produits de santé, Saint-Denis

Cécile CHEVRIER, Évaluation des expositions et recherche épidémiologique sur l'environnement, la reproduction et le développement, Inserm U 1085, Université Rennes 1, Rennes

Xavier COUMOUL, Inserm UMR-S 1124, Pharmacology, Toxicology and Cell Signaling, Faculté des Sciences Fondamentales et Biomédicales, Université Paris Descartes, Université de Paris, Paris

Alexis ELBAZ, Inserm U 1018, Centre de recherche en épidémiologie et santé des populations, Villejuif

Stéphanie GOUJON, Épidémiologie des Cancers de l'Enfant et de l'Adolescent, UMRS-1153 Equipe 7 (EPICEA), Inserm, Université Paris Descartes, Villejuif

Jean Noël JOUZEL, Centre de sociologie des organisations, Paris

Luc MULTIGNER, Évaluation des expositions et recherche épidémiologique sur l'environnement, la reproduction et le développement, Inserm U 1085, Université Rennes 1, Rennes

Johan SPINOSI, Santé publique France, Umrestte, Université Claude Bernard Lyon 1, Lyon

Bernard SALLES, Toxalim (Research Centre in Food Toxicology), UMR 1331 Inra/INP/UPS, Toulouse

Alain MONNEREAU, Registre des hémopathies malignes de la Gironde, Institut Bergonié et Épidémiologie des cancers et expositions environnementales, Centre de recherche Inserm U 1219, Bordeaux

Valérie SIROUX, Équipe épidémiologie environnementale appliquée à la reproduction et la santé respiratoire, Institut pour l'avancée des biosciences, Inserm U 1209, Cnrs UMR 5309, Université Grenoble Alpes, Grenoble

Relecture

Olivier CUSSENOT, Urologie, service d'urologie de l'Hôpital Tenon, Paris

Coordination scientifique, éditoriale, bibliographique et logistique

Pôle Expertise Collective de l'Inserm

Responsable : Laurent FLEURY

Coordination de cette expertise : Catherine CHENU, Anne ROCHAT

Documentation : Pascalines CHAUSSENOT, Bénédicte VARIGNON, Chantal GRELLIER

Édition scientifique : Anne-Laure PELLIER

Secrétariat : Cécile GOMIS

Sommaire

| | |
|---|----|
| Avant-propos | 9 |
| 1. Cancer de la prostate..... | 11 |
| 1.1 Incidence et mortalité..... | 11 |
| 1.2 Étiologie et facteurs de risque..... | 12 |
| 1.3 Histoire naturelle, agressivité et hétérogénéité du cancer de la prostate | 13 |
| 1.4 Mécanismes biologiques à l'origine du développement du cancer de la prostate..... | 15 |
| 1.5 Modèles d'étude expérimentaux | 17 |
| 2. Pesticides et cancer de la prostate : données épidémiologiques..... | 21 |
| 2.1 Résumé de l'expertise collective de l'Inserm de 2013..... | 21 |
| 2.2. Nouvelles données épidémiologiques..... | 22 |
| 2.2.1 Méta-analyses et cohortes en exposition professionnelle agricole aux pesticides | 22 |
| 2.2.2 Études spécifiques de familles de substances ou de substances actives..... | 25 |
| 3. Pesticides et cancer de la prostate : données mécanistiques | 29 |
| 3.1 Insecticides organochlorés | 29 |
| 3.2 Autres pesticides..... | 30 |
| 3.3 Interactions gènes - environnement et cancer de la prostate..... | 32 |
| 3.3.1 Gènes de réparation..... | 32 |
| 3.3.2 Loci associés au risque de survenue du cancer de la prostate dans des études d'association pangénomique (GWAS) | 32 |
| 3.3.3 Gènes associés au métabolisme des lipides..... | 33 |
| 3.3.4 Gènes associés aux fonctions biologiques de la vitamine D..... | 33 |
| 3.4 Autres mécanismes mis en jeu..... | 33 |
| 4. Chlordécone et cancer de la prostate..... | 37 |
| 4.1. Caractéristiques du cancer de la prostate aux Antilles | 37 |
| 4.1.1 Incidence des cancers aux Antilles | 37 |
| 4.1.2 Le cancer de la prostate aux Antilles | 37 |
| 4.2. Données épidémiologiques | 39 |
| 4.2.1 L'étude cas-témoins dite Karuprostate | 39 |
| 4.3 Données toxicologiques et mécanistiques..... | 46 |
| 4.3.1 Études de cancérogenèse chez l'animal | 46 |
| 4.3.2. Genotoxicité et mutagenèse | 47 |
| 4.3.3. Mécanismes de cancérogenèse | 47 |

| | |
|--|----|
| 4.3.4 Classements du chlordécone dans les substances cancérigènes..... | 51 |
| 4.4 Discussion..... | 51 |
| 5. Conclusions | 59 |
| 5.1 Pesticides et cancer de la prostate | 59 |
| 5.2 Chlordécone et cancer de la prostate | 60 |
| | |
| Annexe : Le chlordécone | 63 |
| 1. Caractéristiques physico-chimiques | 63 |
| 2. Production et usages | 63 |
| 3. Toxicité non-cancérigène..... | 63 |
| 4. Toxicocinétique et toxicométabolisme | 64 |
| 5. Mécanismes de toxicité générale..... | 65 |
| 6. Devenir environnemental..... | 65 |
| 7. Exposition des populations..... | 66 |
| 8. Risques sanitaires | 67 |

Avant-propos

La question des effets des pesticides sur la santé suscite des inquiétudes dans l'opinion publique et constitue une préoccupation inscrite depuis plusieurs années dans l'agenda politique.

Dans ce contexte, cinq directions générales de l'état (la prévention des risques, la santé, le travail, l'alimentation, la recherche) ainsi que le secrétaire général du ministère de l'agriculture ont sollicité l'Inserm en avril 2018 pour la réactualisation de l'expertise collective Inserm « Pesticides, effets sur la santé » de 2013.

En raison des fortes attentes sur les conséquences des expositions au chlordécone, notamment dans des circonstances professionnelles, dans les Antilles françaises, les commanditaires de l'expertise ont souhaité disposer, avant le rendu de l'actualisation de l'expertise attendue pour fin 2019, d'un document sur l'exposition au chlordécone et le risque de survenue du cancer de la prostate.

Concernant cette molécule, il convient de mentionner un point particulier : on ne dispose que d'une seule étude épidémiologique à visée étiologique, une étude cas-témoins réalisée en Guadeloupe au cours de la période 2004 à 2007 et il est peu vraisemblable qu'une autre étude épidémiologique puisse être menée sur cette molécule dans d'autres régions du Monde, compte-tenu des lieux, périodes et circonstances d'usage du chlordécone.

Le groupe d'experts a choisi de présenter un document complet de la littérature épidémiologique et toxicologique sur l'exposition aux pesticides et le risque de survenue du cancer de la prostate. Une partie de ce document est consacrée plus spécifiquement à l'exposition au chlordécone et en annexe, sont présentés des éléments présentant les caractéristiques du chlordécone et ses usages¹.

Un ensemble de critères ont été examinés afin d'établir un jugement global de plausibilité, dont il est important de noter qu'il est impossible à traduire sous la forme d'un score ou de résultat chiffré. Ces critères s'attachent à apprécier la nature de l'association entre le facteur d'exposition considéré et le risque de la maladie étudiée en fonction des résultats d'études épidémiologiques mais aussi à les mettre en perspective par rapport aux connaissances biologiques susceptibles d'appuyer la plausibilité biologique de l'association.

¹ Ce document s'intégrera dans l'expertise collective Inserm et sera mis à jour si de nouvelles données sont publiées d'ici sa publication

1

Cancer de la prostate

La prostate est une glande de l'appareil uro-génital masculin dont la sécrétion, qui représente 20 à 40 % de l'éjaculat, contient des protéases qui servent à la liquéfaction de l'éjaculat et de la spermine qui stimule la motilité et la poursuite de la maturation des spermatozoïdes. Située sous la vessie elle entoure l'urètre et les canaux éjaculateurs. Cette glande est sujette, comme de nombreux autres organes, à une transformation tumorale qui se révèle être, dans plus de 90 % des cas, un adénocarcinome résultant de la multiplication de cellules cancéreuses dérivées de l'épithélium glandulaire (Mitchell et coll., 2015 ; Packer et coll., 2016).

1.1 Incidence et mortalité

Le cancer de la prostate est encore de nos jours la pathologie tumorale non-cutanée la plus fréquente dans les pays développés chez l'homme. Son taux d'incidence² a augmenté de manière régulière au cours des décennies précédentes dans l'ensemble de ces pays. Une telle progression s'expliquerait, en grande partie, par le développement du diagnostic précoce individuel basé sur le dosage du PSA (*Prostatic Specific Antigen*). Depuis quelques années, dans certains pays et régions où l'incidence avait le plus augmenté, on assiste à une moindre progression, voire même à une stabilisation ou à une diminution de l'incidence (- 3,5 % par an entre 2010 et 2015 en France) (Defossez et coll., 2019). Cela pourrait correspondre à la conjonction de deux phénomènes : la plus grande partie des cancers avancés ont déjà été diagnostiqués après plusieurs années de dépistage, et des stratégies plus attentistes de la part des soignants et de la population vis-à-vis du dépistage avec la prise de conscience d'un risque de « sur-diagnostic » (Schröder et coll., 2014). En France, avec un taux d'incidence de 81,5 pour 100 000 personnes-années soit environ 50 000 nouveaux cas par an en 2015, le cancer de la prostate est le plus fréquent, à la fois chez l'homme et dans l'ensemble de la population (Defossez et coll., 2019). Il est très rare avant 50 ans et son incidence augmente progressivement avec l'âge.

Concernant la mortalité³, on observe, dans la plupart des pays développés, une diminution assez régulière, ce qui pourrait être expliqué par les avancées significatives sur le plan thérapeutique mais aussi, selon certains auteurs, par le dépistage individuel. En France, le

² Le taux d'incidence correspond au nombre de nouveaux cas d'une pathologie pendant une période donnée et pour une population déterminée pendant cette même période - population cible. L'incidence s'exprime habituellement en nombre de cas rapporté pour 100 000 personnes et par année. Afin de permettre des comparaisons entre des populations de structure d'âge différentes, ce taux est standardisé sur l'âge d'une population en utilisant une population de référence, habituellement la population mondiale.

³ La mortalité s'exprime habituellement en nombre de décès pour 100 000 personnes année. Afin de permettre des comparaisons entre les populations ce taux est standardisé sur l'âge d'une population de référence, habituellement la population mondiale.

taux de mortalité est de 7,9 pour 100 000 personnes-années, soit environ 8 000 décès par an (Jéhannin-Ligier et coll., 2017 ; Defossez et coll., 2019).

Si, dans les pays à revenus faibles ou intermédiaires, le taux d'incidence du cancer de la prostate est aujourd'hui inférieur à celui observé dans les pays à forts revenus, une augmentation est attendue dans les décennies à venir à cause des modifications démographiques (croissance de la population et allongement de l'espérance de vie) mais aussi de l'amélioration de l'accès au diagnostic dans ces pays (Adeloye et coll., 2016).

1.2 Étiologie et facteurs de risque

L'étiologie du cancer de la prostate est en grande partie inconnue. Néanmoins, un certain nombre de facteurs de risque sont bien identifiés. Il s'agit de l'âge - l'incidence augmentant de manière notable entre la 5^{ème} et 6^{ème} décennie de vie -, de la présence d'antécédents familiaux de cancer de la prostate et des origines ethno-géographiques.

Les formes familiales⁴ sont observées dans environ 20 % des cas, et une transmission héréditaire compatible avec une transmission mendélienne est retrouvée dans 5% des cas. Dans certaines formes familiales, l'association d'un cancer de la prostate avec un autre type de cancer suggère l'existence de gènes de prédisposition communs. Les autres formes familiales et sporadiques impliqueraient un mode d'hérédité polygénique ou multifactoriel (Cussenot et Cancel-Tassin, 2004).

Le taux d'incidence du cancer de la prostate est très variable en fonction des origines ethno-géographiques des populations (Center et coll., 2012). Il est particulièrement élevé chez les hommes ayant des ascendants africains subsahariens (quels que soient les lieux de naissance), et particulièrement faibles chez les populations asiatiques. Ainsi, aux États-unis, le taux d'incidence du cancer de la prostate dans la population dite Afro-américaine est 1,6 fois plus élevée que dans les autres populations (respectivement 178,3 et 105,7 pour 100 000 personnes-années dans la population Afro-Américaine et Caucasienne (Noone et coll., 2018)). Chez les caucasiens, le taux d'incidence est intermédiaire avec néanmoins des variations selon les pays. Ainsi, dans les pays du Nord de l'Europe, les taux incidence y sont plus élevés que dans les pays du sud de l'Europe. Les populations dites d'origine latine du continent Américain présentent des taux d'incidence similaires à ceux observés dans les pays dits latins en Europe. Si de telles variations peuvent être expliquées en partie par des différences dans l'accès aux soins, les pratiques médicales et les politiques publiques en matière de dépistage, il est maintenant admis que des facteurs génétiques jouent un rôle déterminant. Ainsi, certains polymorphismes génétiques ont été associés à un risque individuel accru de cancer de la prostate et puisque leur fréquence varie selon les origines ethno-géographiques des populations ils pourraient contribuer à expliquer les importantes variations d'incidence. (Chokkalingam et coll., 2007 ; Rebbeck, 2018). Certains polymorphismes sont spécifiques des populations d'ascendance africaine confirmant le rôle de la variation de la lignée germinale spécifiquement liée à l'ascendance, dans la contribution aux différences de population dans le risque de cancer de la prostate (Conti et coll., 2017).

Le développement de la glande prostatique est particulièrement influencé par les hormones stéroïdiennes dites sexuelles. Le cancer de la prostate est lui-même une pathologie tumorale hormono-dépendante. La maladie survient à partir de la 5^{ème} décennie de la vie avec une augmentation progressive au cours de la 6^{ème} et 7^{ème} décennie pour ensuite s'infléchir. Les

⁴ Les formes familiales de cancer de la prostate sont habituellement définies par l'existence d'au moins 2 cas chez des apparentés du premier degré.

5^{ème} et 6^{ème} décennies coïncident avec ce qu'on appelle le climatère masculin, c'est-à-dire un déclin des concentrations circulantes de certains androgènes et une augmentation de certains œstrogènes modifiant ainsi le ratio œstradiol/testostérone. De nombreuses autres observations expérimentales soutiennent le rôle hautement vraisemblable des hormones sexuelles dans la survenue du cancer de la prostate. Cependant, on ignore avec précision les processus hormonaux sous-jacents, ainsi que le rôle des différentes hormones stéroïdiennes. Si les androgènes ont toujours été considérés comme des déterminants des fonctions et des pathologies tumorales prostatiques, depuis plusieurs années, le rôle des œstrogènes est également mis en avant (Bonkhoff et Berges, 2009 ; Bonkhoff, 2018).

Il existe à ce jour peu de facteurs de risque modifiables clairement établis de survenue du cancer de la prostate et donc accessibles à la prévention. Parmi les facteurs nutritionnels, il est admis, comme cela est observé pour de nombreux autres cancers, que l'alimentation dite occidentalisée (*Western diet*), riche en graisses saturées et pauvre en fruits et légumes serait associée à une augmentation du risque de cancer de la prostate par rapport à celle de type méditerranéen (Capurso et Vendemiale, 2017). Le rôle de divers facteurs nutritionnels, associés négativement (lycopènes, vitamine D, vitamine E, sélénium) ou positivement (calcium alimentaire) au risque de survenue de cancer de la prostate est encore très controversé (Pernar et coll., 2018). L'exposition à des xénobiotiques environnementaux, dont les pesticides, a été également évoquée. Une attention a été portée sur les xénobiotiques possédant des propriétés hormonales (perturbateurs endocriniens) et divers travaux expérimentaux soutiennent l'hypothèse d'une influence délétère en favorisant le développement tumoral au sein du tissu prostatique (Prins, 2008 ; Diamanti-Kandarakis et coll., 2009).

1.3 Histoire naturelle, agressivité et hétérogénéité du cancer de la prostate

La présence de foyers tumoraux microscopiques au sein de la prostate adulte est extrêmement fréquente, atteignant la majorité des individus à un âge avancé. Cependant, la progression de ces lésions au sein de la prostate et leur extension au-delà de la capsule prostatique ne se produit que chez un nombre plus limité d'individus. L'adénocarcinome de la prostate correspond à la transformation maligne et à la progression des cellules acineuses de la prostate (c'est-à-dire à une plus grande agressivité conduisant potentiellement à une extension extra-prostatique). Bien que ce phénomène soit encore très débattu, certaines lésions avec conservation de l'intégrité de la membrane basale, notamment l'atrophie inflammatoire proliférative (*proliferative inflammatory atrophy*, PIA), la petite prolifération acinaire atypique (*atypical small acinar proliferation*, ASAP) et la néoplasie prostatique intraépithéliale (*prostatic intraepithelial neoplasia*, PIN) seraient des lésions initiales ou précurseurs (Srirangam et coll., 2017) (Figure 1.1).

Les cellules transformées prolifèrent en envahissant les structures adjacentes (invasion du stroma avec disparition des cellules basales des acini, et/ou des filets nerveux au voisinage des acini) et peuvent migrer en dehors de la prostate en empruntant la circulation lymphatique ou veineuse pour donner lieu à des métastases. Les métastases, affectent principalement la moelle osseuse, induisent une perturbation des lignées hématopoïétiques et sont retrouvées dans plus de 80% des cas de décès attribuables au cancer de la prostate (Ibrahim et coll., 2010).

Il est admis que le cancer de la prostate peut présenter divers profils d'agressivité, depuis des formes indolentes, avec peu ou pas de répercussions somatiques jusqu'à des formes très évolutives. Certaines formes, dites hormono-sensibles répondent favorablement aux traitements, en particulier hormonaux (par exemple aux anti-androgènes), d'autres hormo-

résistants répondent défavorablement, évoluant rapidement vers une issue fatale (Berman et Epstein, 2014).

Les principaux déterminants d'agressivité pouvant être estimés au moment du diagnostic sont le stade clinique et, surtout, le score histo-pathologique de Gleason. Un des enjeux majeurs est de mieux comprendre les raisons de survenue des formes agressives et en particulier d'identifier si elles sont associées à des facteurs de risque génétiques ou environnementaux, accessibles à la prévention ou non, ou pouvant orienter des thérapies ciblées (Figiel et coll., 2017 ; Witte et coll., 2000). Cela explique l'intérêt croissant qui est porté aux formes agressives dans les études épidémiologiques visant à identifier des facteurs de risque, modifiables et non modifiables. Dans le cadre des études mécanistiques, le rôle particulier du microenvironnement tumoral (ex : fibroblastes ou adipocytes sécrétant à la fois des cytokines pro-inflammatoires, pro-migratoires ou des exosomes modifiant l'expression génique des tumeurs) est de plus en plus souvent évoqué (Nawaz et coll., 2014 ; Shiao et coll., 2016 ; Nassar et coll., 2018).

L'hétérogénéité intra-tumorale et inter-métastases est documentée pour de nombreux cancers. Une explication de cette hétérogénéité repose sur l'existence de cellules souches cancéreuses (CSC) capables de donner naissance à différents types cellulaires, lesquels contribueraient à la diversité génotypique et phénotypique d'une même tumeur. Selon ce concept, seules les CSC seraient responsables de la progression de la tumeur (Gerlinger et Swanton, 2010 ; Marusyk et coll., 2012 ; Meacham et Morrison, 2013). La connaissance de cette hétérogénéité intra-tumorale et inter-métastases a ouvert la voie à la médecine personnalisée ou médecine de précision, en relation avec les thérapies ciblées qui sont développées depuis une vingtaine d'années. Récemment, cette hétérogénéité tumorale a été retrouvée sur des biopsies de tumeurs de la prostate (Boutros et coll., 2015).

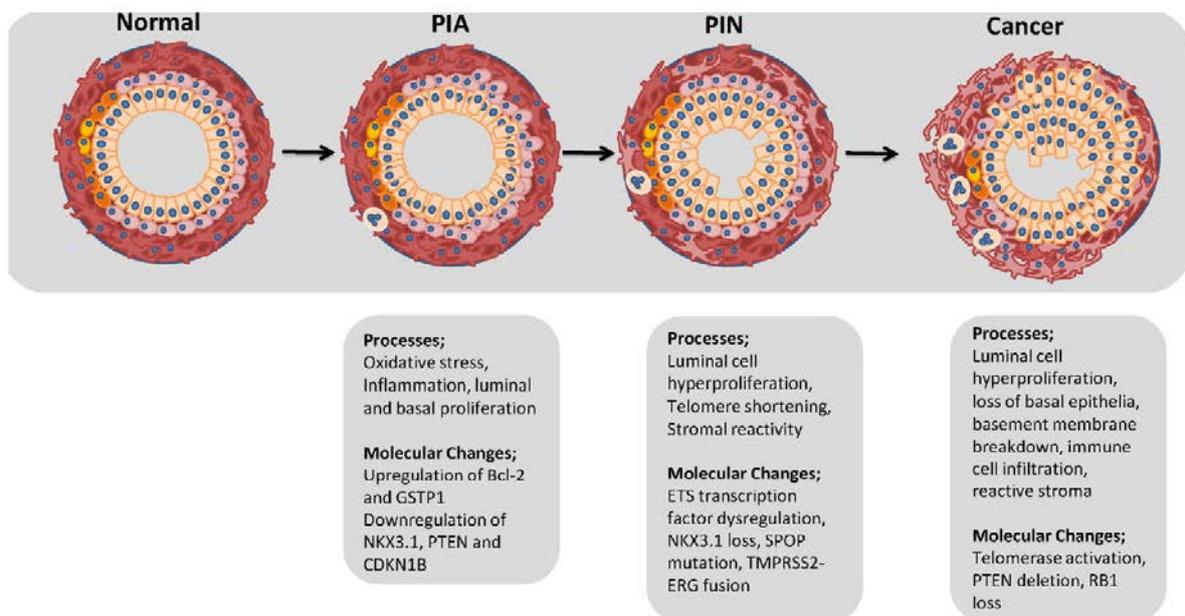


Figure 1.1 : Évolution du tissu prostatique au cours de la cancérogenèse (Packer et coll., 2016)

1.4 Mécanismes biologiques à l'origine du développement du cancer de la prostate

Le développement du cancer est favorisé par l'accumulation d'altérations génétiques et épigénétiques et des voies moléculaires et circuits cellulaires, qui contrôlent la croissance cellulaire et leur potentiel de réplication, de progression et de survie.

La survenue d'un cancer de la prostate a été reliée aux altérations des mécanismes moléculaires et cellulaires qui gouvernent physiologiquement le développement de l'organe. La croissance, la différenciation et la fonction de la prostate sont principalement contrôlées par les androgènes et leurs récepteurs qui activent notamment la prolifération des cellules épithéliales prostatiques (Cunha et coll., 1986 ; Banerjee et coll., 2000 ; Taplin et Ho, 2001). Il a été donc tout à fait légitime d'associer l'activation du récepteur aux androgènes (AR) à la survenue et à la progression du cancer de la prostate. Cette activation est intimement liée à la concentration locale d'androgènes et donc à leur métabolisme et notamment à leur conversion en œstrogènes par l'aromatase ou CYP19 (Figure 1.2).

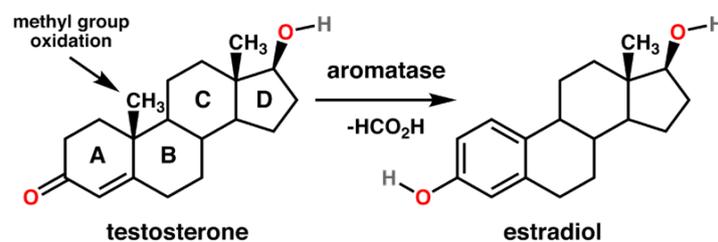


Figure 1.2 : Réaction catalysée par l'aromatase (source : Wikimedia)

Il a ainsi été montré que l'expression de cette enzyme est modifiée dans les tumeurs prostatiques et notamment dans les cellules métastatiques (Ellem et coll., 2004 ; Nelles et coll., 2011). Une étude a aussi montré des associations entre certains polymorphismes fonctionnels de gènes codant l'aromatase et le CYP1B1 (enzyme du métabolisme des xénobiotiques qui catalyse l'hydroxylation de l'œstradiol, inactivant ce dernier mais produisant un dérivé génotoxique appelé catéchol) et le risque de survenue de cancer de la prostate (Cussenot et coll., 2007).

Le rôle direct des œstrogènes (produit de l'aromatase) dans le développement du cancer de la prostate a aussi été posé (Harkonen et Makela, 2004). Ainsi, ceux-ci interfèrent avec la production d'androgènes 1) par la répression de l'axe hypothalamo-hypophyséogonadique ; 2) par action directe sur les testicules. Un rôle indirect est également évoqué pour les œstrogènes dans la régulation de la prostate *via* la voie de la prolactine. Les œstrogènes ont aussi des effets directs sur la prostate, qui peuvent être provoqués par une hormone externe ou par l'œstradiol produit par une aromatisation locale de la testostérone.

Il semble donc important de considérer la balance œstrogènes/testostérone au cours du développement du cancer de la prostate comme le montrent des travaux au cours du vieillissement, avec une augmentation du ratio œstrogènes/testostérone dans le compartiment intra-prostatique avec l'âge (Gooren et Toorians, 2003 ; Prezioso et coll., 2007).

Le principal mode d'action de ces deux hormones stéroïdes passe par l'activation de récepteurs nucléaires (AR et ER) dont la voie de signalisation est présentée sur la figure suivante (Figure 1.3):

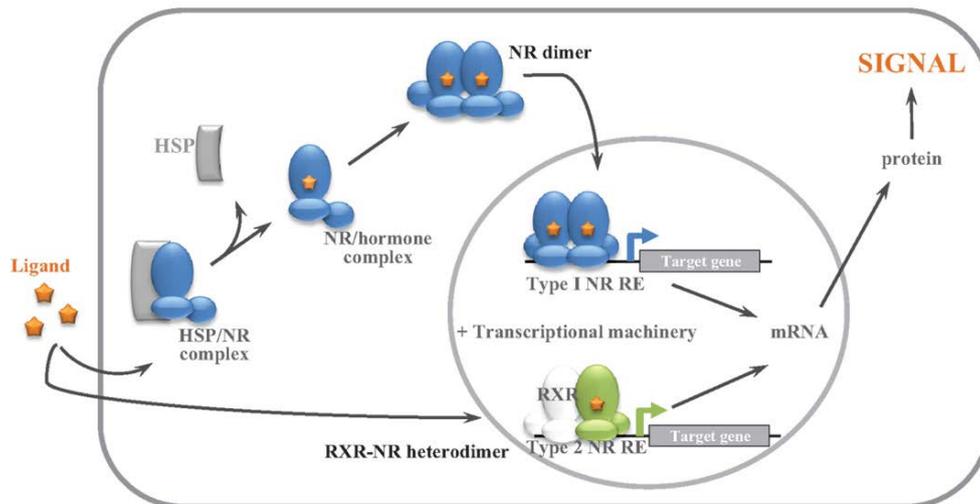


Figure 1.3 : voie de signalisation des récepteurs nucléaires (de Grimaldi et coll., 2015). Avant la fixation du ligand, les récepteurs nucléaires de type 1 forment un complexe inactif avec des protéines chaperonnes dans le cytoplasme (pour les récepteurs aux androgènes) ou dans le noyau (pour les récepteurs aux œstrogènes), alors que les récepteurs de type 2 (hétérodimères RXR) sont liés à leurs gènes cibles avec des corépresseurs. Suite à la liaison du ligand, les récepteurs nucléaires de type 1 se dissocient de leurs chaperonnes, se lient à leurs gènes cibles et les activent. Pour les récepteurs nucléaires de type 2, la fixation du ligand résulte en la dissociation des corépresseurs et le recrutement des co-activateurs.

Il est donc plausible que ces récepteurs nucléaires jouent un rôle dans la survenue d'un cancer de la prostate ; ainsi, une augmentation de l'expression des récepteurs aux œstrogènes (ER) α et β , est observée au cours de la transformation néoplasique de la prostate. De plus, le rat Noble exposé à de faibles doses de testostérone développe un cancer de la prostate dans 40 % des cas, mais ce chiffre augmente aux environs de 100 % en cas de co-exposition avec de faibles doses d'œstradiol (Bosland, 2005). Le rôle du récepteur ER α est démontré chez des souris *knock out*⁵ invalidées pour ce récepteur dans le processus de cancérogénèse induite par une exposition testostérone + œstradiol (Ricke et coll., 2008). En revanche, ER β , qui fixe préférentiellement les phyto-œstrogènes, jouerait un rôle de protection de l'épithélium prostatique dans le processus de transformation maligne (Bonkhoff et Berges, 2009).

D'autres mécanismes de cancérogénèse non exclusifs ont été proposés, comme une augmentation du stress oxydant, car un déséquilibre en superoxyde dismutase 2 (SOD2), enzyme qui dégrade l'anion superoxyde en peroxyde d'hydrogène (lequel en présence d'ions métalliques tel que Fe²⁺ est générateur du radical OH[°]), a été suggéré comme pouvant jouer un rôle dans la survenue et dans la progression du cancer de la prostate (Berto et coll., 2015).

La surexpression de c-FLIP (*cellular FAS-associated death domain-like interleukin 1 β -converting enzyme inhibitory protein*), une protéine anti-apoptotique, est fréquemment observée dans de nombreuses lignées cancéreuses, y compris prostatiques (Wilkie-Grantham et coll., 2013). Une surexpression de c-FLIP est retrouvée par exemple, dans des tissus tumoraux humains issus de prostatectomie (Gao et coll., 2005).

⁵ Il s'agit de souris qui ont été génétiquement modifiées pour inactiver un ou plusieurs gènes dans les cellules souches embryonnaires dont elles sont issues

Enfin, les processus inflammatoires semblent jouer un rôle important : des cellules pro-inflammatoires ont été retrouvées dans le microenvironnement prostatique (De Marzo et coll., 2007) suggérant l'implication de cytokines; ainsi, l'interleukine 6 (IL6) favorise à la fois l'activation de STAT3 (*Signal transducer and activator of transcription 3*), un facteur de transcription intervenant dans l'inflammation et bloquant l'apoptose, et l'interaction entre le AR et ses co-activateurs (SRC-1 et SMRT), et ainsi la transcription de gènes AR-dépendants (comme celui du PSA), à l'origine de la division des cellules prostatiques (Wang et coll., 2016).

L'inflammation peut être consécutive à un stress oxydant responsable d'évènements mutagènes, mais aussi à une infection bactérienne, virale ou par d'autres microorganismes. En lien avec une infection bactérienne, la participation du microbiote vésical dans le processus de cancérogenèse a été récemment suggérée (Sfanos et coll., 2018).

1.5 Modèles d'étude expérimentaux

La grande hétérogénéité cellulaire des tumeurs prostatiques et de leur vitesse de progression vers la maladie métastatique rend difficile le choix d'un modèle expérimental pertinent. En cancérogenèse expérimentale, les rongeurs représentent le modèle le plus utilisé. Le rat est l'espèce la plus fréquemment utilisée dans les études d'exposition aux toxiques, ainsi que dans les études réglementaires visant à étudier la cancérogénicité de substances chimiques⁶. La tumeur spontanée la plus fréquente chez le rat mâle est celle de l'hypophyse (adénome et adénosarcome avec une fréquence d'environ 46 % à l'âge de 24 mois pour la souche Sprague-Dawley). En revanche, les tumeurs de la prostate ne s'observent qu'à une très faible fréquence (environ 1 %), et cette espèce ne représente pas un modèle expérimental pertinent pour évaluer le processus tumoral prostatique. La fréquence de tumeurs de la prostate est aussi très faible chez la souris, mais des modèles, réalisés par invalidation de gènes suppresseurs de tumeurs tels que Pten (*Phosphatase and tensin homolog*) ou Nkx 3.1 (*Homeobox protein Nkx 3.1*), ou par transgénèse telle que PB-SV40 T or PB-Tag (souris TRAMP), LBT-large T (souris LADY), sont utiles (Hensley et Kyprianou, 2012). Ces modèles sont particulièrement résistants au développement métastatique et la maladie est donc différente de celle observée chez l'Homme. Cependant, les modèles murins fournissent des informations sur la progression tumorale lors d'implantation *in situ* de xénogreffes humaines (Grabowska et coll., 2014). L'alternative à l'utilisation de la souris est représentée par les lignées cellulaires cancéreuses prostatiques humaines (par exemple DU-145, PC-3, LNCaP, VCaP). Cependant, ces modèles cellulaires ne sont pas soumis au contrôle paracrine complexe du microenvironnement tumoral. Le développement de modèles en 3 dimensions (3D) permet d'obtenir des informations plus proches de la physiologie tissulaire et les effets des toxiques sont généralement plus prédictifs en comparaison des cellules cultivées en 2 dimensions (2D). Le modèle 3D peut aussi faire intervenir des cellules d'origines différentes, par exemple cellules tumorales et pré-adipocytes (modèles mixtes 3D). Enfin, il est possible de produire, pour certains tissus, des organoïdes à partir de cellules souches cultivées en condition de différenciation (par exemple pour l'intestin normal et pathologique) ou bien à partir de cellules tumorales. La production d'organoïdes construits à partir des lignées LNCaP et C4-2B a été récemment rapportée (Ma et coll., 2017) et ils constituent des perspectives d'avenir pour étudier le dialogue complexe tumeur-microenvironnement.

⁶ La ligne directrice de l'OCDE (OCDE 451 revue en 2018) détaille les conditions expérimentales, en particulier le nombre d'animaux par groupe et la durée de l'étude fixée à 2 ans pour les rats. <http://www.oecd.org/fr/publications/essai-n-451-etudes-de-cancerogenese-9789264071193-fr.htm>

RÉFÉRENCES

- Adeloye D, David RA, Aderemi AV, *et al.* An Estimate of the Incidence of Prostate Cancer in Africa: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2016 ; 11 : e0153496.
- Banerjee S, Banerjee PP, Brown TR. Castration-induced apoptotic cell death in the Brown Norway rat prostate decreases as a function of age. *Endocrinology* 2000 ; 141 : 821-32.
- Berman DM, Epstein JI. When is prostate cancer really cancer? *Urol Clin North Am* 2014 ; 41 : 339-46.
- Berto MD, Bica CG, Sá GP de, *et al.* The effect of superoxide anion and hydrogen peroxide imbalance on prostate cancer: an integrative in vivo and in vitro analysis. *Med Oncol* 2015 ; 32 : 251.
- Bonkhoff H. Estrogen receptor signaling in prostate cancer: Implications for carcinogenesis and tumor progression. *Prostate* 2018 ; 78 : 2-10.
- Bonkhoff H, Berges R. The evolving role of oestrogens and their receptors in the development and progression of prostate cancer. *Eur Urol* 2009 ; 55 : 533-42.
- Bosland MC. The Role of Estrogens in Prostate Carcinogenesis: A Rationale for Chemoprevention. *Rev Urol* 2005 ; 7 : S4-S10.
- Boutros PC, Fraser M, Harding NJ, *et al.* Spatial genomic heterogeneity within localized, multifocal prostate cancer. *Nat Genet* 2015 ; 47 : 736-45.
- Capurso C, Vendemiale G. The Mediterranean Diet Reduces the Risk and Mortality of the Prostate Cancer: A Narrative Review. *Front Nutr* 2017 ; 4 : 38.
- Center MM, Jemal A, Lortet-Tieulent J, *et al.* International variation in prostate cancer incidence and mortality rates. *Eur Urol* 2012 ; 61 : 1079-92.
- Chokkalingam AP, Stanczyk FZ, Reichardt JKV, *et al.* Molecular epidemiology of prostate cancer: hormone-related genetic loci. *Front Biosci* 2007 ; 12 : 3436-60.
- Conti DV, Wang K, Sheng X, *et al.* Two Novel Susceptibility Loci for Prostate Cancer in Men of African Ancestry. *J Natl Cancer Inst* 2017 ; 109 : dxj084.
- Cunha GR, Donjacour AA, Sugimura Y. Stromal-epithelial interactions and heterogeneity of proliferative activity within the prostate. *Biochem Cell Biol* 1986 ; 64 : 608-14.
- Cussenot O, Azzouzi AR, Nicolaiew N, *et al.* Combination of polymorphisms from genes related to estrogen metabolism and risk of prostate cancers: the hidden face of estrogens. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 3596-602.
- Cussenot O, Cancel-Tassin G. Facteurs de risque génétiques pour le cancer de la prostate. *Med Sci (Paris)* 2004 ; 20 : 562-8.
- Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, *et al.* *Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018: Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim.* Santé Publique France, Francim, Hospices Civils de Lyon, Inca. 2019.
- Deloumeaux J, Bhakkan-Mambir B, Peruvien J, *et al.* *Estimations régionales et départementales d'incidence et de mortalité par cancers en France, 2007-2016. Guadeloupe.* Santé publique France. 2019 : 106 p.
- Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon J-P, Giudice LC, *et al.* Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev* 2009 ; 30 : 293-342.
- Ellem SJ, Schmitt JF, Pedersen JS, *et al.* Local aromatase expression in human prostate is altered in malignancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 ; 89 : 2434-41.
- Figiel S, Vasseur C, Bruyere F, *et al.* Clinical significance of epithelial-mesenchymal transition markers in prostate cancer. *Hum Pathol* 2017 ; 61 : 26-32.
- Gao S, Lee P, Wang H, *et al.* The androgen receptor directly targets the cellular Fas/FasL-associated death domain protein-like inhibitory protein gene to promote the androgen-independent growth of prostate cancer cells. *Mol Endocrinol* 2005 ; 19 : 1792-802.
- Gerlinger M, Swanton C. How Darwinian models inform therapeutic failure initiated by clonal heterogeneity in cancer medicine. *Br J Cancer* 2010 ; 103 : 1139-43.
- Gooren LJG, Toorians AWFT. Significance of oestrogens in male (patho)physiology. *Ann Endocrinol (Paris)* 2003 ; 64 : 126-35.
- Grabowska MM, DeGraff DJ, Yu X, *et al.* Mouse models of prostate cancer: picking the best model for the question. *Cancer Metastasis Rev* 2014 ; 33 : 377-97.

- Grimaldi M, Boulahtouf A, Delfosse V, *et al.* Reporter Cell Lines for the Characterization of the Interactions between Human Nuclear Receptors and Endocrine Disruptors. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2015 ; 6 : 62.
- Härkönen PL, Mäkelä SI. Role of estrogens in development of prostate cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004 ; 92 : 297-305.
- Hensley PJ, Kyprianou N. Modeling prostate cancer in mice: limitations and opportunities. *J Androl* 2012 ; 33 : 133-44.
- Ibrahim T, Flamini E, Mercatali L, *et al.* Pathogenesis of osteoblastic bone metastases from prostate cancer. *Cancer* 2010 ; 116 : 1406-18.
- Jéhannin-Ligier K, Dantony E, Bossard N, *et al.* *Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2017. Rapport technique.* Saint-Maurice, 2 janvier 2018 : 80 p.
- Joachim-Contaret C, Véronique-Baudin J, Macni J, *et al.* *Estimations régionales et départementales d'incidence et de mortalité par cancers en France, 2007-2016. Martinique.* Saint-Maurice : Santé publique France, 2019 : 106 p.
- Ma L, Li J, Nie Q, *et al.* Organoid culture of human prostate cancer cell lines LNCaP and C4-2B. *Am J Clin Exp Urol* 2017 ; 5 : 25-33.
- Marusyk A, Almendro V, Polyak K. Intra-tumour heterogeneity: a looking glass for cancer? *Nat Rev Cancer* 2012 ; 12 : 323-34.
- Marzo AM de, Platz EA, Sutcliffe S, *et al.* Inflammation in prostate carcinogenesis. *Nat Rev Cancer* 2007 ; 7 : 256-69.
- Meacham CE, Morrison SJ. Tumour heterogeneity and cancer cell plasticity. *Nature* 2013 ; 501 : 328-37.
- Mitchell T, Neal DE. The genomic evolution of human prostate cancer. *Br J Cancer* 2015 ; 113 : 193-8.
- Nassar ZD, Aref AT, Miladinovic D, *et al.* Peri-prostatic adipose tissue: the metabolic microenvironment of prostate cancer. *BJU Int* 2018 ; 121 Suppl 3 : 9-21.
- Nawaz M, Camussi G, Valadi H, *et al.* The emerging role of extracellular vesicles as biomarkers for urogenital cancers. *Nat Rev Urol* 2014 ; 11 : 688-701.
- Nelles JL, Hu W-Y, Prins GS. Estrogen action and prostate cancer. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2011 ; 6 : 437-51.
- Noone AM, Howlader N, Krapcho M, *et al.* *SEER Cancer Statistics Review (CSR) 1975-2015.* Bethesda, MD, based on 2017 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2018.
- Packer JR, Maitland NJ. The molecular and cellular origin of human prostate cancer. *Biochim Biophys Acta* 2016 ; 1863 : 1238-60.
- Pernar CH, Ebot EM, Wilson KM, *et al.* The Epidemiology of Prostate Cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2018 ; 8 : pii: a030361.
- Prezioso D, Denis LJ, Klocker H, *et al.* Estrogens and aspects of prostate disease. *Int J Urol* 2007 ; 14 : 1-16.
- Prins GS. Endocrine disruptors and prostate cancer risk. *Endocr Relat Cancer* 2008 ; 15 : 649-56.
- Rebbeck TR. Prostate Cancer Disparities by Race and Ethnicity: From Nucleotide to Neighborhood. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2018 ; 8 : pii: a030387.
- Ricke WA, McPherson SJ, Bianco JJ, *et al.* Prostatic hormonal carcinogenesis is mediated by in situ estrogen production and estrogen receptor alpha signaling. *FASEB J* 2008 ; 22 : 1512-20.
- Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, *et al.* Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *The Lancet* 2014 ; 384 : 2027-35.
- Sfanos KS, Yegnasubramanian S, Nelson WG, *et al.* The inflammatory microenvironment and microbiome in prostate cancer development. *Nat Rev Urol* 2018 ; 15 : 11-24.
- Shiao SL, Chu GC-Y, Chung LWK. Regulation of prostate cancer progression by the tumor microenvironment. *Cancer Lett* 2016 ; 380 : 340-8.
- Srirangam V, Rai BP, Abroaf A, *et al.* Atypical Small Acinar Proliferation and High Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia: Should We Be Concerned? An Observational Cohort Study with a Minimum Follow-Up of 3 Years. *Curr Urol* 2017 ; 10 : 199-205.
- Taplin ME, Ho SM. Clinical review 134: The endocrinology of prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 ; 86 : 3467-77.
- Wang Q, Wang H, Ju Q, *et al.* The co-regulators SRC-1 and SMRT are involved in interleukin-6-induced androgen receptor activation. *Eur Cytokine Netw* 2016 ; 27 : 108-13.

Wilkie-Grantham RP, Matsuzawa S-I, Reed JC. Novel phosphorylation and ubiquitination sites regulate reactive oxygen species-dependent degradation of anti-apoptotic c-FLIP protein. *J Biol Chem* 2013 ; 288 : 12777-90.

Witte JS, Goddard KA, Conti DV, *et al.* Genomewide scan for prostate cancer-aggressiveness loci. *Am J Hum Genet* 2000 ; 67 : 92-9.

2

Pesticides et cancer de la prostate : données épidémiologiques

2.1 Résumé de l'expertise collective de l'Inserm de 2013

Au cours des dernières décennies, de nombreuses études épidémiologiques et méta-analyses ont souligné la présence d'un excès de risque de survenue du cancer de la prostate, estimé entre 7 et 12 %, chez les populations rurales ou agricoles. D'autres études ont également montré un excès de risque de cancer de la prostate, compris entre 12 et 28 %, chez les applicateurs de pesticides ou chez les employés d'usines de production de pesticides. La cohorte prospective *Agricultural Health Study (AHS)*⁷, réalisée aux États Unis composé de 89 000 agriculteurs et leurs conjoints dans les États de l'Iowa et de Caroline du Nord, a montré la présence d'un risque accru de survenue de cancer de la prostate chez les exploitants agricoles applicateurs de pesticides (de l'ordre de 19 %) ainsi que chez les applicateurs professionnels de pesticides (de l'ordre de 28 %).

C'est ainsi qu'à partir des données disponibles en 2013, l'Expertise Collective Inserm de 2013 (Inserm, 2013) avait conclu à la présomption forte d'un lien entre l'exposition aux pesticides, sans distinction de familles chimiques ou de substances actives, chez les agriculteurs, chez les applicateurs de pesticides et chez les ouvriers de l'industrie de production de pesticides et le risque de survenue du cancer de la prostate.

D'autres travaux se sont intéressés à des catégories de pesticides en fonction de leur utilisation (herbicides, insecticides...), ainsi qu'aux familles chimiques susceptibles de concourir aux excès de risque de cancer de la prostate observés en milieu agricole et parmi les utilisateurs de pesticides. D'une manière générale, ces travaux n'ont pas permis de dégager une catégorie particulière de pesticides en termes d'utilisation ou de famille chimique.

L'expertise collective Inserm de 2013 ne s'est donc pas prononcée sur les liens de présomption éventuels entre l'exposition à une catégorie d'usage ou à une famille chimique particulière de pesticides et le risque de survenue du cancer de la prostate.

Finalement, certains travaux se sont penchés de manière plus spécifique sur les différentes substances actives. Dans ces études, deux grandes approches ont été employées pour estimer l'exposition : d'une part, des approches indirectes par questionnaire et/ou l'emploi de matrices emploi-expositions, avec parfois la construction d'indicateurs intégrés d'exposition tenant compte, par exemple, de la durée, de la fréquence ou encore de l'intensité d'exposition ; d'autre part, des mesures directes de l'imprégnation des sujets dans une matrice biologique (i.e. sang, urines...). Dans ce dernier cas, une plus grande confiance a été attribuée aux mesures portant sur des substances dites persistantes, à longue durée de vie dans l'organisme, car l'exposition – telle qu'estimée – présente moins d'erreurs de mesure.

⁷ <https://aghealth.nih.gov/>

Tenant compte des données disponibles, l'expertise collective de l'Inserm de 2013 avait conclu au regard du risque de survenue du cancer de la prostate et sur la base des données existantes :

- en population professionnellement exposée dans le secteur de l'agriculture, à une présomption moyenne de lien concernant les insecticides organophosphorés coumaphos et fonofos, l'insecticide carbamate carbofuran, l'herbicide carbamate butylate ainsi qu'avec l'insecticide pyréthrianoïde perméthrine. A noter que pour ces substances actives, le risque de survenue de la maladie était soit plus élevé (butylate) soit exclusivement présent (coumaphos, fonofos, carbofuran, perméthrine) chez les sujets présentant des antécédents familiaux de cancer de la prostate parmi les apparentés au premier degré ;
- en population générale, à une forte présomption de lien concernant l'exposition à un insecticide organochloré, le chlordécone, et à une présomption faible pour trois autres insecticides organochlorés, la dieldrine, l'isomère β du hexachlorocyclohexane (β HCH) et le chlordane (notamment son composé le plus persistant, le trans-nonachlore). A noter que pour le chlordécone, le risque de survenue de la maladie était également plus élevé chez les sujets déclarants des antécédents familiaux de cancer de la prostate parmi les apparentés au premier degré et plus élevé chez les patients présentant une forme agressive de la maladie au moment du diagnostic.

2.2. Nouvelles données épidémiologiques

2.2.1 Méta-analyses et cohortes en exposition professionnelle agricole aux pesticides

Une première méta-analyse publiée en 2013 a regroupé 10 études publiées dont la dernière en 2012 et 2 études non publiées de type cas (prévalents ou incidents) - témoins portant sur les activités professionnelles dans le secteur agricole (Ragin et coll., 2013). Ces études comprenaient au total 3 978 cas (incidents ou prévalents) et 7 393 témoins chez lesquels les expositions ont été estimées de manière indirecte, principalement par des questionnaires. Cette méta-analyse ne rassemble pas cependant toutes les études existantes aujourd'hui et les critères de sélection des études ne sont pas clairement explicités. L'activité professionnelle en milieu agricole était associée à un risque augmenté de cancer de la prostate (méta OR=3,83 ; IC 95 % [1,96-7,48]) dans les études où les témoins étaient porteurs d'une hypertrophie bénigne de la prostate. Un excès de risque a également été retrouvé dans les études où les témoins ne présentaient aucune pathologie prostatique (méta OR=1,38 ; IC 95 % [1,16-1,64]). La différence dans l'intensité de risque en fonction du choix des témoins pourrait être due au fait que les sujets témoins avec hypertrophie bénigne de la prostate ont fait l'objet d'une attention particulière pour exclure un cancer de la prostate (par exemple, examen histologique de la pièce de résection). Une analyse portant sur l'utilisation de pesticides dans le secteur agricole, incluant 5 des 12 études initiales et restreinte à 269 cas et 535 témoins, ne précisant ni la durée d'emploi ni la nature des matières actives, a montré une association inverse entre l'utilisation de pesticides et le risque de cancer de la prostate (méta OR=0,68 ; IC 95 % [0,49-0,96]). Les auteurs suggèrent que les témoins inclus dans cette analyse pourraient avoir été également exposés aux pesticides. Ils s'appuient sur les observations d'une étude antérieure (Sharpe et coll., 2001), où l'usage de pesticides dans des activités de loisirs (bricolage, jardinage...) a été associé à un risque augmenté de survenue de cancer de la prostate.

Une deuxième méta-analyse (Lewis-Mikhael et coll., 2016) a analysé, suite à une recherche exhaustive de la littérature et une procédure de sélection bien argumentée, 25 études de type

cas-témoins et 4 cohortes publiées entre 1985 et 2014. L'exposition aux pesticides (en population générale ou professionnelle) a été retrouvée associée à un excès de risque de cancer de la prostate (méta OR= 1,33 ; IC 95 % [1,02-1,63]).

La cohorte AGRICAN⁸, composée de plus de 180000 participants inclus sur la période 2005 à 2007 dans 11 départements français, a permis d'apporter de nouvelles informations concernant le risque de survenue de cancer de la prostate en milieu agricole. Cette cohorte réalise régulièrement des croisements avec les données des registres de cancers des départements concernés afin d'identifier les cas de cancers incidents et avec les données du CepiDC pour recueillir les causes de décès. Un premier type d'analyse consiste à calculer des rapports standardisés de taux d'incidence (SIR) et de mortalité (SMR) afin de comparer la survenue de cancers dans cette population agricole à celle de la population générale. Lors d'une première analyse du suivi au 31 décembre 2011 et portant sur 2 538 cas de cancer de la prostate, l'incidence était plus élevée de l'ordre de 7 % (SIR=1,07 ; IC 95 % [1,03-1,11]) (Lemarchand et coll., 2017). Ce SIR élevé était présent chez ceux qui exerçaient une activité professionnelle dans une exploitation agricole (1,07 ; [1,03-1,12]) et non chez ceux qui exerçaient une activité professionnelle hors exploitation agricole (0,97 ; [0,84-1,11]). Parmi les travailleurs dans les exploitations agricoles, un SIR élevé a été observé chez les salariés (1,17 ; [1,09-1,26]) et non chez les exploitants (1,02 ; [0,97-1,08]). Toujours parmi les travailleurs des exploitations agricoles, un SIR élevé a été constaté autant chez les utilisateurs (1,09 ; [1,03-1,15]) que chez les non-utilisateurs de pesticides (1,27 ; [1,06-1,50]). Parmi les différentes formes d'utilisation de pesticides, certaines ne présentaient pas de SIR élevé (0,85 ; [0,71-1,02]), notamment lorsqu'il s'agissait d'usage d'insecticides dans les élevages ou des herbicides pour le nettoyage des cours, allées, talus de l'exploitation.

Un deuxième type d'analyses, basées sur des comparaisons internes à la cohorte, consiste à identifier les facteurs de risque professionnels intervenant dans la survenue du cancer de la prostate (Lemarchand et coll., 2016). Au total, 1 672 cas incidents de cancer de la prostate sont survenus jusqu'au 31 décembre 2009. Les risques ont été calculés par des analyses de survie (modèle de Cox) permettant d'estimer le rapport des risques instantanés (HR, Hazard ratio). L'activité sur une ferme, sans préjuger de l'exposition aux pesticides, (N = 71 388) n'était pas associée de manière globale à un excès de risque de survenue de cancer de la prostate par comparaison avec les participants n'ayant pas travaillé sur une ferme (groupe de référence, n=10 573) (HR =1,05 ; IC 95 % [0,89-1,24]). Ce groupe de comparaison comportait des personnes affiliées à la mutualité sociale agricole pour des activités telles que les métiers du paysage et des espaces verts, du bois et de la forêt, de la pêche et de l'ostréiculture, les coopératives agricoles, les métiers tertiaires agricoles de l'enseignement, de l'administration ou de la banque, ...

Les analyses principales de cette publication ont été restreintes aux hommes ayant travaillé sur une ferme, en prenant chaque fois comme groupe de référence les personnes non exposées à la culture, à l'élevage ou à la tâche analysée. Des associations positives ont été retrouvées chez les hommes ayant cultivé des prairies (1,16 ; [1,01-1,33]), chez ceux ayant élevé des bovins, à la limite de la signification statistique (1,16 ; [0,99-1,36]) et chez les

⁸ La cohorte prospective française AGRICAN est une cohorte de 181 842 personnes de 18 ans et plus, affiliées pendant 3 années ou plus au cours de leur carrière professionnelle à la Mutualité Sociale Agricole, et résidant dans l'un des 11 départements français disposant en 2005 d'un registre de cancers (à savoir le Doubs, le Bas-Rhin, la Côte d'or, la Gironde, le Haut Rhin, l'Isère, la Loire-Atlantique, la Manche, la Somme, le Tarn, la Vendée). L'étude inclut à la fois des hommes et des femmes, des exploitants et des salariés, des actifs et des retraités, dans l'ensemble des secteurs agricoles français. Elle relève l'activité dans 13 cultures différentes (céréales, maïs, vignes, arboriculture, pommes de terre, tournesol, colza, betteraves, pois fourragers, tabac, légumes, cultures sous serres, prairies) et 5 élevages (bovins, ovins/caprins, porcs, volailles, chevaux), et les principales tâches reliées à ces cultures et élevages, en incluant l'utilisation de pesticides. Elle estime l'exposition à des familles et des matières actives spécifiques par croisement avec la matrice cultures-expositions PESTIMAT, qui contient à ce jour 588 matières actives. <http://cancerspreventions.fr/projet/agrican/>

cultivateurs de tabac (1,17 ; [0,99-1,38]). L'utilisation d'insecticides sur les animaux d'élevage et l'usage de pesticides sur les cultures (de manière globale) n'étaient pas associés au risque de survenue du cancer de la prostate. Par contre, ceux ayant employé des insecticides pour le bétail (groupe de référence : ceux travaillant dans l'élevage de bétail mais sans avoir utilisé d'insecticides) présentaient un excès de risque (1,20; [1,01-1,42]), essentiellement dans les élevages comportant plus de 150 animaux (1,59 ; [1,02-2,48]). Une élévation significative du risque était observée lors de l'emploi de pesticides sur les cultures de blé ou d'orge (1,17; [1,03-1,34]) ainsi que dans des cultures fruitières sur des superficies supérieures à 25 ha (2,28; [1,08-4,80]). Le traitement des semences d'orge et de blé par des pesticides sur la ferme a été également associé à un risque plus élevé de cancer de la prostate (1,17 ; [1,03-1,34]). A noter, l'absence d'usage de gants de protection lors de l'emploi de pesticides a été retrouvée associée à un risque accru de cancer de la prostate dans les cultures céréalières (orge, blé) et fruitières (1,26; [1,08-1,47] et 1,44; [1,10-1,88], respectivement).

Les auteurs décrivent également d'autres activités ou tâches professionnelles pouvant exposer de manière indirecte aux pesticides (groupe de référence : ceux travaillant dans le secteur agricole mais n'ayant jamais été impliqués dans l'activité ou tâche correspondante) comme étant associées à un excès de risque : la récolte des foin (1,18; [1,0-1,36]), le traitement des semences de blé ou d'orge (1,16; [1,01-1,34]), l'emploi de pesticides dans les cultures de blé ou d'orge (1,17; [1,03-1,34]), le semis (1,26; [1,06-1,51]) et la récolte de plants de tabac (1,29; [1,08-1,54]) ainsi que l'usage de pesticides dans des cultures fruitières sur des superficies supérieures à 25 Ha (2,28; [1,08-4,80]). A l'inverse, le travail en viticulture dans des chais a été associée à une inversion du risque (0,86 ; [0,74-1,00]), avec des risques qui diminuent lorsque la durée d'emploi augmente et en particulier quand elle était supérieure à 40 ans (0,68 ; [0,47-0,98] ; P de tendance=0,01). Finalement, l'absence d'usage de gants de protection lors de l'emploi de pesticides était associée à un risque accru de cancer de la prostate dans le cas des cultures céréalières (orge, blé) et fruitières (1,26; [1,08-1,47] et 1,44; [1,10-1,88], respectivement).

Une étude de cohorte canadienne CanCHEC⁹ a rapporté un excès de risque de survenue de cancer de la prostate chez les agriculteurs comparé à ceux qui exerçaient dans des secteurs d'activité non-agricoles (HR=1,11 ; IC 95 % [1,06-1,16]) (Kachuri et coll., 2017). Cet excès de risque a été également constaté parmi les exploitants agricoles (1,12; [1,07-1,17]) et à la limite de la significativité statistique chez les ouvriers agricoles (1,08; [0,99-1,17]). En terme de secteurs professionnels, les hommes travaillant dans l'élevage présentaient un excès de risque (1,26; [1,03-1,55]) mais pas ceux travaillant dans les cultures. Aucune information n'a été apportée concernant l'emploi de pesticides.

Sharma et coll. (2016), ont publié une analyse cas prévalents (n=114) - témoins (n=2 824) nichée dans de la cohorte canadienne *Saskatchewan Rural Health Study* menée parmi des populations vivant en milieu rural. La résidence sur une exploitation agricole et l'usage combiné d'insecticides et de fongicides dans une activité agricole étaient associées à un excès de risque de cancer de la prostate (OR=1,86 ; 95 %CI [1,07-3,25] et 2,06 ; 95 %CI [1,15-3,69] avec le modèle statistique employé pour la résidence sur une exploitation agricole, et 2,23; [1,15-4,33] et 2,37; [1,19-4,71] avec le modèle statistique pour l'usage combiné d'insecticides et fongicides). Aucune information n'était apportée concernant les familles chimiques ou les matières actives employées.

⁹ <https://crdcn.org/datasets/canhec-canadian-census-health-and-environment-cohort>

2.2.2 Études spécifiques de familles de substances ou de substances actives

2.2.2.1 Les organochlorés

De nouvelles études se sont intéressées aux substances actives, dont les pesticides organochlorés, pour la plupart retirés du marché de longue date mais dont leur faible capacité à se dégrader dans des milieux biotiques ou abiotiques conduit à leur persistance dans des matériaux (par exemple les bois traités) et dans l'environnement (par exemple les sols) ainsi que leur accumulation tout le long de la chaîne trophique. De ce fait, les populations y sont toujours exposées, par voies aérienne et alimentaire. Une étude de type cas-témoins en population générale réalisée en Guadeloupe (Karuprostata, 576 cas et 655 témoins) (Emeville et coll., 2015) a montré que la présence de DDE (dichlorodiphényldichloroéthylène) dans le sang (métabolite persistant du DDT - dichlorodiphényltrichloroéthane) était positivement associée à un risque accru de survenue du cancer de la prostate (OR= 1,53; IC 95 % [1,02,-2,30] pour le 5^{ème} quintile d'exposition comparé au premier quintile d'exposition avec une relation dose-effet linéaire significative, P de tendance=0,01). Ces résultats ont tenu compte de l'exposition au chlordécone et aux PCBs. En Corée du Sud, une analyse cas-cohorte au sein de la *Korean Cancer Prevention Study-II* conduite en population générale et sur un suivi compris entre 7,6 et 18,6 années, a comparé 110 cas de cancer de la prostate identifiés en interrogeant le registre national des cancers à 256 témoins (Lim et coll., 2017). Pour tous, un prélèvement de sang a été obtenu à l'inclusion dans la cohorte permettant le dosage de 19 pesticides organochlorés, molécules mères, isomères ou métabolites (oxychlordane, nonachlore chlordane, heptachlore, heptachlore epoxide, hexachlorobenzène, hexachlorocyclohexanes, DDT, DDD - dichlorodiphényldichloroéthane - et DDE). Seul le trans-nonachlore était positivement associé, à la limite de la signification statistique, au risque de survenue de cancer de la prostate (HR= 1,60 ;[0,99-2,58] ; exposition transformée en logarithme de base 10). Dans une étude cas incidents (n=60) - témoins hospitaliers (n=60) à Singapour des pesticides organochlorés ont été dosés dans le sang (isomères de l'hexachlorocyclohexane, heptachlor epoxyde, α -endosulfan, DDT, DDD, DDE, hexachlorobenzène, chlordécone) (Pi et coll., 2016). Les auteurs rapportent des associations positives avec le DDT et ses métabolites pour le 3^{ème} tertile d'exposition mais avec parfois des associations négatives pour d'autres tertiles. Les résultats de cette étude sont difficilement interprétables compte tenu des faibles effectifs. Au cours d'une récente communication dans un congrès et n'ayant pas encore fait l'objet de publication dans une revue à comité de lecture (Lemarchand et coll., 2016) , une analyse portant sur 1 672 cas de cancer de la prostate de la cohorte AGRICAN, en utilisant la matrice emploi-exposition PESTIMAT (Baldi et coll., 2017), les auteurs rapportent une augmentation du risque de survenue de cancer de la prostate, à la limite de la signification statistique, chez les sujets exposés à la famille des pesticides organochlorés (HR=1,15 ; IC 95 % [0,99-1,32]). En individualisant les matières actives organochlorés (18 au total), des associations positives ont été observées, y compris avec leur durée d'utilisation, pour 6 d'entre elles : aldrine, chlordane, dieldrine, DDD, toxaphène et hexachlorocyclohexane technique (mélange d'isomères, principalement α , β et γ). Dans un modèle statistique prenant en compte simultanément ces 6 matières actives, les associations se maintenaient pour le DDD et l'hexachlorocyclohexane.

2.2.2.2 Les organophosphorés

La cohorte AHS¹⁰ a apporté de nouvelles observations sur le rôle de pesticides autres que les organochlorés. Lors d'un suivi de la cohorte jusqu'en 2007 portant sur 985 cas incidents de

¹⁰ La cohorte prospective américaine *Agricultural Health Study* (AHS) est une cohorte d'agriculteurs et d'applicateurs de pesticides (plus de 50 000 personnes) et de leurs conjoints (30 000). Mise en place dans l'Iowa et la Caroline du Nord depuis

cancer de la prostate, aucune association n'avait été observée avec l'exposition professionnelle au diazinon, un insecticide organophosphoré (Koutros et coll., 2013). Lors d'un suivi ultérieur de la cohorte, jusqu'en 2010 ou 2011, selon l'État de résidence des participants, portant sur 995 cas incidents, les auteurs n'observent toujours pas d'association significative (Jones et coll., 2015). Néanmoins, ils rapportaient un risque élevé mais non significatif de risque de survenue de formes agressives de cancer de la prostate (n=505, 50,7 % de l'ensemble des cancers de la prostate) pour le 3^{ème} tertile d'exposition (estimée par un indicateur composite comprenant la durée et l'intensité d'exposition) comparé au groupe non exposé (RR=1,39 ; IC 95 % [0,97-2,01]). L'analyse portant sur les formes agressives a utilisé comme groupe de référence les témoins n'ayant pas de cancer diagnostiqué. Le pourcentage de formes agressives au diagnostic est très élevé par rapport à l'ensemble des cas. Les auteurs n'apportent pas d'interprétation à ce pourcentage élevé si ce n'est la diversité de critères employés pour définir l'agressivité (explicités par Koutros et coll. en 2013).

Lors d'un suivi jusqu'en 2005 et portant sur 1 131 cas incidents de cancer de la prostate, l'exposition à l'insecticide organophosphoré terbufos était associé à un risque accru de survenue globale de la maladie à la limite du seuil de significativité statistique (HR=1,21 ; IC 95 % [0,99-1,47]) (Bonner et coll., 2005). Lors d'un suivi ultérieur jusqu'en 2007 portant sur 1 681 cas, cette association n'a pu être confirmée. Cependant, une association a été observée chez les sujets porteurs d'une forme agressive au diagnostic avec comme groupe de référence les sujets sans cancer de la prostate (n=787, 47,3 % de l'ensemble des cancers de la prostate) (RR=1,29 ; IC 95 % [1,02-1,64] pour le 4^{ème} quartile d'exposition comparé au groupe non exposé de référence, avec une relation dose-effet croissante, P=0,03) (Koutros et coll., 2013). Mais en absence d'analyses de l'hétérogénéité, il n'est pas possible d'affirmer que ces associations sont spécifiques des formes agressives. Ici encore, l'analyse portant sur les formes agressives a utilisé comme groupe de référence les témoins sans cancer. Pour d'autres insecticides organophosphorés (fonofos et malathion), ces mêmes auteurs ont également montré, en utilisant comme groupe de comparaison les sujets sans cancer, une absence d'association avec la survenue globale du cancer de la prostate mais des associations positives chez ceux qui présentaient une forme agressive au diagnostic (pour le fonofos, RR=1,63 ; IC 95 % [1,22-2,17] pour le 4^{ème} quartile d'exposition comparé au groupe non exposé de référence, avec une relation dose-effet croissante, P < 0,001 et pour le malathion, RR=1,43 ; IC 95 % [1,08-1,88] pour le 4^{ème} quartile d'exposition comparé au groupe non exposé de référence, avec une relation dose-effet croissante, P=0,02). Notons que pour le fonofos, une étude antérieure au sein de la cohorte avait rapporté une association positive avec le risque de survenue de la maladie chez les sujets déclarant un antécédent familial au 1^{er} degré de cancer de la prostate (Mahajan et coll., 2006).

2.2.2.3 Les herbicides

L'exposition au glyphosate avait fait l'objet d'une analyse lors d'un premier suivi de la cohorte AHS jusqu'en 2001 portant sur 2088 cas incidents de cancer de la prostate et aucune association n'avait été observée (De Ross et coll., 2005). Lors d'un suivi ultérieur de la cohorte, jusqu'en 2012 ou 2013, selon l'état de résidence des participants, portant sur 2 844 cas incidents, aucune association n'a été observée avec le risque de survenue de la maladie (Andreotti et coll., 2018). Finalement, au sein de la cohorte AHS, aucune association avec la

1993, l'AHS documente l'impact de pesticides spécifiques (sur 50 pesticides principaux analysés) essentiellement des insecticides ou des herbicides reflétant les spécificités agricoles des deux États dévolus largement aux grandes cultures et aux élevages.

survenue du cancer de la prostate n'a été observée concernant l'exposition à des herbicides appartenant à la famille de chloroacétamides tels que l'acétochlore (Lerro et coll., 2015), le metolachlore (Silver et coll., 2015) et l'alachlore (Lerro et coll., 2018). Les auteurs de ces différents travaux n'ont pas étudié le rôle des antécédents familiaux de cancer de la prostate ni celui des caractéristiques d'agressivité de la maladie, sauf dans le cas de l'alachlore pour lequel aucune association n'a été retrouvée.

2.2.2.4 Autres

La warfarine (ou coumaphène) est une substance active anticoagulante employée comme rodenticide et comme médicament en médecine humaine. Dans une grande cohorte portant sur 1 256 725 personnes en Norvège, l'usage thérapeutique de la warfarine (pour des maladies cardiovasculaires) a été associé à une diminution de risque de cancer de la prostate (utilisateurs *versus* non utilisateurs de warfarine avec un diagnostic de cancer de la prostate, *Incident rate ratio* : 0,69 [95% CI, 0,65-0,72], Haaland et coll., 2017). Une méta-analyse récente portant sur 8 études n'a pas pu confirmer une telle association (Kristensen et coll., 2018). Aucune étude épidémiologique n'a porté sur cette substance dans le cadre de son usage rodenticide et la survenue du cancer de la prostate.

RÉFÉRENCES

- Andreotti G, Koutros S, Hofmann JN, *et al.* Glyphosate Use and Cancer Incidence in the Agricultural Health Study. *J Natl Cancer Inst* 2018 ; 110 : 509-16.
- Baldi I, Carles C, Blanc-Lapierre A, *et al.* A French crop-exposure matrix for use in epidemiological studies on pesticides: PESTIMAT. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2017 ; 27 : 56-63.
- Bonner MR, Lee WJ, Sandler DP, *et al.* Occupational exposure to carbofuran and the incidence of cancer in the Agricultural Health Study. *Environ Health Perspect* 2005 ; 113 : 285-9.
- Emeville E, Giusti A, Coumoul X, *et al.* Associations of plasma concentrations of dichlorodiphenyldichloroethylene and polychlorinated biphenyls with prostate cancer: a case-control study in Guadeloupe (French West Indies). *Environ Health Perspect* 2015 ; 123 : 317-23.
- Haaland GS, Falk RS, Straume O, *et al.* Association of Warfarin Use With Lower Overall Cancer Incidence Among Patients Older Than 50 Years. *JAMA Intern Med* 2017 ; 177 : 1774-80.
- Inserm. *Pesticides: Effets sur la santé*. Collection *Expertise Collective*. Paris : Éditions Inserm, 2008 : 889 p.
- Jones RR, Barone-Adesi F, Koutros S, *et al.* Incidence of solid tumours among pesticide applicators exposed to the organophosphate insecticide diazinon in the Agricultural Health Study: an updated analysis. *Occup Environ Med* 2015 ; 72 : 496-503.
- Kachuri L, Harris MA, MacLeod JS, *et al.* Cancer risks in a population-based study of 70,570 agricultural workers: results from the Canadian census health and Environment cohort (CanCHEC). *BMC Cancer* 2017 ; 17 : 343.
- Koutros S, Beane Freeman LE, Lubin JH, *et al.* Risk of total and aggressive prostate cancer and pesticide use in the Agricultural Health Study. *Am J Epidemiol* 2013 ; 177 : 59-74.
- Kristensen KB, Jensen PH, Skriver C, *et al.* Use of vitamin K antagonists and risk of prostate cancer: Meta-analysis and nationwide case-control study. *Int J Cancer* 2018 ; 144 : 1522-29.
- Lemarchand C, Tual S, Boulanger M, *et al.* Prostate cancer risk among French farmers in the AGRICAN cohort. *Scand J Work Environ Health* 2016 ; 42 : 144-52.
- Lemarchand C, Tual S, Leveque-Morlais N, *et al.* Cancer incidence in the AGRICAN cohort study (2005-2011). *Cancer Epidemiol* 2017 ; 49 : 175-85.
- Lerro CC, Andreotti G, Koutros S, *et al.* Alachlor Use and Cancer Incidence in the Agricultural Health Study: An Updated Analysis. *J Natl Cancer Inst* 2018 ; 110 : 950-59.
- Lerro CC, Koutros S, Andreotti G, *et al.* Use of acetochlor and cancer incidence in the Agricultural Health Study. *Int J Cancer* 2015 ; 137 : 1167-75.

- Lewis-Mikhael A-M, Bueno-Cavanillas A, Ofir Guiron T, *et al.* Occupational exposure to pesticides and prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Occup Environ Med* 2016 ; 73 : 134-44.
- Lim J-E, Nam C, Yang J, *et al.* Serum persistent organic pollutants (POPs) and prostate cancer risk: A case-cohort study. *Int J Hyg Environ Health* 2017 ; 220 : 849-56.
- Mahajan R, Blair A, Lynch CF, *et al.* Fonofos exposure and cancer incidence in the agricultural health study. *Environ Health Perspect* 2006 ; 114 : 1838-42.
- Pi N, Chia SE, Ong CN, *et al.* Associations of serum organohalogen levels and prostate cancer risk: Results from a case-control study in Singapore. *Chemosphere* 2016 ; 144 : 1505-12.
- Ragin C, Davis-Reyes B, Tadesse H, *et al.* Farming, reported pesticide use, and prostate cancer. *Am J Mens Health* 2013 ; 7 : 102-9.
- Roos AJ de, Blair A, Rusiecki JA, *et al.* Cancer Incidence among Glyphosate-Exposed Pesticide Applicators in the Agricultural Health Study. *Environ Health Perspect* 2005 ; 113 : 49-54.
- Sharma M, Lawson JA, Kanthan R, *et al.* Factors Associated With the Prevalence of Prostate Cancer in Rural Saskatchewan: The Saskatchewan Rural Health Study. *J Rural Health* 2016 ; 32 : 125-35.
- Sharpe CR, Siemiatycki J, Parent ME. Activities and exposures during leisure and prostate cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001 ; 10 : 855-60.
- Silver SR, Bertke SJ, Hines CJ, *et al.* Cancer incidence and metolachlor use in the Agricultural Health Study: An update. *Int J Cancer* 2015 ; 137 : 2630-43.

3

Pesticides et cancer de la prostate : données mécanistiques

3.1 Insecticides organochlorés

Parmi les pesticides, ceux appartenant à la famille des insecticides organochlorés ont donné lieu à un grand nombre d'études mécanistiques, non seulement parce que certains ont été associés à un risque augmenté de survenue de divers cancers, dont celui de la prostate, ou classés comme agents cancérigènes par diverses institutions d'évaluation, mais aussi parce que plusieurs d'entre eux possèdent des propriétés hormonales (perturbateurs endocriniens), focalisant ainsi leur intérêt vis-à-vis des pathologies tumorales hormono-dépendantes, dont le cancer de la prostate. Toutefois, d'autres mécanismes pouvant intervenir dans le processus de cancérogénèses ont également été évoqués.

De nombreuses études mécanistiques se sont appuyées sur des modèles cellulaires, en particulier ceux issus de tumeurs prostatiques. Rubini et coll. (2018) ont ainsi montré que le β -hexachlorocyclohexane (β -HCH, l'un des isomères du HCH technique) intervient dans l'activation de STAT3 (relais de la voie de l'interleukine 6, voir plus haut) sur la lignée humaine cancéreuse prostatique LNCaP (pour rappel, sensible aux androgènes). Le β -HCH, l'heptachlor epoxyde et le DDT stimulent le récepteur tyrosine kinase membranaire aux facteurs de croissance EGF (*epidermal growth factor*), HER2/Erb-B2 sur les lignées LNCaP et PC3 (pour rappel, pour cette dernière, résistante aux androgènes) (Tessier et Matsumara, 2001) ; l'activité tyrosine kinase de HER2/Erb B2 phosphoryle et active les kinases p42/44 (MAPK) impliquées dans la prolifération androgène-indépendante des cellules tumorales prostatiques. Par ailleurs le γ -HCH (un isomère du HCH technique appelé également Lindane) est inducteur de micronoyaux à très faible dose sur les cellules tumorales prostatiques PC-3 (Kalantzi et coll., 2004). *In vivo*, le hexachlorobenzène interfère aussi avec la signalisation androgénique chez la souris (Ralph et coll., 2003).

Hormis le HCH, la majorité des études portant sur le DDT, ou son principal métabolite le DDE, se sont focalisées sur leurs propriétés anti-androgéniques (c'est à dire d'antagonisme vis à vis du récepteur aux androgènes - AR). Le DDE présente des propriétés anti-androgéniques *in vivo* (Owens et coll., 2007). Ces effets sont expliqués par la liaison antagoniste du DDE sur le AR et donc à sa capacité à inhiber l'expression de gènes AR-dépendants (Kelce et coll., 1995 et 1997). Certains auteurs relèvent que le DDT et le DDE inhibent l'expression de la PSA (*Prostate Specific Antigen*) sur des lignées tumorales prostatiques humaines LNCaP et VCaP (Wong et coll., 2015). Cette observation est d'importance car une diminution des concentrations circulantes en PSA pourrait conduire à de faux négatifs au moment du diagnostic (Wong et coll., 2015). Si cela est exact, un tel effet tendrait à favoriser l'hypothèse nulle des études épidémiologiques conduites sur le DDT ou le DDE, renforçant ainsi celles qui ont montré une association positive entre les concentrations circulantes de ces substances et le risque de survenue de cancer de la prostate (Koumar et coll., 2010 ; Emeville et coll., 2015). Par ailleurs, il a été suggéré que cette inhibition du PSA pourrait accélérer la conversion des cellules vers un phénotype pré-métastatique (Wong et coll., 2015 ; Di Donato et coll., 2017).

L'effet de la liaison du DDT et DDE au AR doit toutefois être nuancé car celui-ci pourrait être différent en fonction des isoformes du récepteur. Ainsi, Shah et coll. (2008) ont montré que le DDE pouvait activer certains variants tumoraux du AR (T877A, H874Y, L701H, V715M) et ainsi favoriser la transcription de certains gènes cibles (dont celui du PSA). Cet effet n'est pas observé pour des cellules n'exprimant que le AR « normal », peut-être du fait d'un faible niveau d'expression du PSA (et l'impossibilité d'observer une action antagoniste pour le variant normal) (Shah et coll., 2008). On peut donc soulever l'hypothèse d'un rôle distinct du DDT et du DDE vis à vis du AR et de ses variants. Il est donc tentant de poser la question des interrelations entre les différents variants du AR et de poser l'hypothèse que le niveau d'expression de chacun d'entre eux pourrait être particulièrement important pour considérer l'action de pesticides comme le DDE. Il est aussi possible d'imaginer qu'il existerait une compétition au niveau des promoteurs de gènes cibles du AR en cas d'expression de plusieurs variants. La question de l'effet des pesticides organochlorés et peut-être d'autres substances actives sur le cancer de la prostate pourrait donc être examinée au regard des différences d'expression des différents variants du AR. Le DDE pourrait aussi activer certaines voies de signalisation de type MAPK. Cette diversité des voies activées (MAPK, variants AR) pourrait favoriser la prolifération des cellules cancéreuses prostatiques (Shah et coll., 2008). De plus, comme de nombreux perturbateurs endocriniens, le DDE est susceptible d'influencer le mode d'action d'autres récepteurs aux stéroïdes ; en effet, il présente également des propriétés agonistes vis à vis du récepteur ER α (Li et coll., 2008). Comme indiqué précédemment, ce récepteur est susceptible d'être impliqué dans les effets néfastes des œstrogènes sur la prostate, en particulier la prolifération tumorale et l'inflammation (Ellem et coll., 2009). Par ailleurs, un troisième effet de perturbation endocrinienne du DDE (le premier étant sa liaison au AR, le deuxième son action agoniste sur le ER α) peut être suspecté : chez des hommes adultes en bonne santé et sans pathologie tumorale, les concentrations plasmatiques en DDE ont été retrouvées inversement associées aux concentrations circulantes en dihydro-testostérone, suggérant ainsi que le DDE pourrait aussi agir sur la production d'androgènes et donc indirectement sur leur signalisation (Emeville et coll., 2013).

3.2 Autres pesticides

Des études mécanistiques au regard de la cancérogenèse prostatique ont été également réalisés sur des pesticides appartenant à d'autres familles chimiques que les organochlorés. Cependant, on remarquera que la plupart de ces travaux ont porté sur des substances qui à ce jour n'ont pas été impliquées ou n'ont été que très peu étudiées dans le cadre d'études épidémiologiques visant à estimer le risque de survenue de cancer de la prostate (paraquat, glyphosate, cyperméthrine, 2,4-D (2,4-dichlorophenoxyacetic acide), atrazine, benomyl, vinclozoline, prochloraz, chlorpyrifos-methyl et les fongicides cyprodinil, fenhexamid, fludioxonil).

L'insecticide chlorpyrifos-methyl et les fongicides cyprodinil, fenhexamid, fludioxonil peuvent lier avec une faible affinité, le AR (Medjakovic et coll., 2014). D'autres, comme par exemple l'herbicide phenoxy 2,4-D et son métabolite le DCP (2,4-dichlorophenol) n'ont pas d'activité androgénique sur des lignées tumorales humaines prostatiques 22rV1 et PC3 (exprimant toutes deux le AR) (Kim et coll., 2005). Cependant le 2,4-D et le DCP en mélange présentent une activité androgénique lors d'une co-exposition avec la 5 α -dihydroxytestostérone. Cette action synergique pourrait en partie reposer sur une augmentation de la translocation nucléaire du complexe AR.

D'autres pesticides herbicides (atrazine) et fongicides (benomyl, vinclozoline, prochloraz) ont fait l'objet d'étude quant à leurs effets pro et anti-androgénique sur deux lignées : les effets concernant la prolifération, la sécrétion de l'antigène PSA, l'expression et la phosphorylation de AR sur la lignée prostatique humaine LNCaP ; l'impact les effets concernant l'expression et l'activité du CYP17 (17 α -hydroxylase/17,20 lyase, enzyme clé dans la formation des androgènes) sur la lignée H295R (carcinome de la surrénale). À de faibles concentrations toutes ces molécules (1-30 μ M), à l'exception de l'atrazine, diminuent la prolifération cellulaire, la sécrétion de PSA et l'activation de la voie AR (translocation nucléaire du récepteur et sa phosphorylation). Sur les enzymes de la stéroïdogénèse, le benomyl et le prochloraz diminuent l'expression et l'activité du CYP17 dans les cellules H295R (Robitaille et coll., 2015). Bien qu'aucun effet de l'atrazine n'a été observé sur l'activité ou l'expression du AR, ce pesticide induit la liaison de SF-1 (*steroidogenic factor 1*) à la chromatine (Fan et coll., 2007) et possède par ailleurs la propriété d'activer la signalisation STAT3 (voir plus haut, signalisation IL-6) au sein de la lignée prostatique murine RM1, stimulant ainsi la prolifération cellulaire (Hu et coll., 2016).

Parmi les mécanismes indirects de régulation du récepteur AR, une étude réalisée sur la base d'une expérimentation *in vitro* par la technique du double hybride montre que l'insecticide cyperméthrine augmente l'interaction entre AR et ses co-répresseurs (SMRT et NCoR¹¹) (Pan et coll., 2013). Par ailleurs, l'IL6 favorise l'interaction entre le AR et ses co-activateurs (SRC-1¹² et SMRT) et donc l'activité transcriptionnelle de la voie de signalisation des androgènes. Cette interaction est aussi bloquée par la cyperméthrine (Wang et coll., 2016).

D'autres travaux ont montré des effets de certaines substances actives sur l'apoptose de cellules tumorales prostatiques. L'herbicide paraquat, par l'augmentation des niveaux d'anion superoxyde (OH^{o-}), diminue l'expression de la protéine anti-apoptotique c-FLIP, ce qui laisse présumer un rôle pro-apoptotique de ce pesticide (Wilkie-Grantham et coll., 2013). Rappelons, comme évoqué plus haut, que la surexpression de c-FLIP a été fréquemment observée au cours du développement du cancer de la prostate. De même, le glyphosate et son produit de dégradation, l'AMPA, sont des analogues de la glycine qui est synthétisée par la sérine hydroxymethyltransferase (SHMT). Une étude, menée sur 8 lignées tumorales et 2 lignées de cellules normales mais immortalisées, montre que le glyphosate et l'AMPA favorisent l'apoptose et inhibent la prolifération des cellules cancéreuses, dont les cellules PC3, et n'ont aucun effet sur les cellules normales (Li et coll., 2013). Dans ces études, les doses de substances actives employées sont toutefois élevées, de l'ordre du mM.

La warfarine (ou coumaphène), anticoagulant employé comme rodenticide, qui a été associée dans certaines études épidémiologiques à une diminution du risque de cancer de la prostate, inhibe indirectement l'activité transcriptionnelle du AR (Tew et coll., 2017). Le mécanisme décrit est une inhibition de l'époxyde réductase VKOR (*Vitamin K epoxide reductase*), une enzyme clé du cycle de la vitamine K. Cette inhibition est responsable du blocage de la voie de signalisation PPAR γ qui régule positivement l'activité transcriptionnelle du AR ; ceci a été démontré à la fois par l'utilisation a) *in vitro*, de lignées tumorales de la prostate humaines (LNCaP, BPH-1) pour lesquelles VKOR est inhibé par des ARN interférents (siRNA); b) *in vivo*, de tissu prostatique provenant de souris Nude traitées à la warfarine. On peut donc poser l'hypothèse d'un ciblage favorisé de la voie PPAR γ et indirectement de la voie AR (Tew et coll., 2017).

¹¹ SMRT : *Silencing mediator for retinoid or thyroid-hormone receptors* ; NcoR2 : *Nuclear receptor co-repressor 2*

¹² SRC-1 : *Steroid receptor coactivator-1*

3.3 Interactions gènes - environnement et cancer de la prostate

S'appuyant sur les données de la cohorte AHS, plusieurs analyses réalisées à partir de 776 cas de cancer de la prostate et 1 444 hommes sans cancer (groupe témoin), tous caucasiens, ont identifié des interactions statistiquement significatives après correction pour comparaison multiples, entre l'exposition à des pesticides et différents variants (polymorphismes de type *single nucleotide polymorphism*, SNP) portés sur plusieurs types de gènes¹³ au regard du risque de survenue du cancer de la prostate.

3.3.1 Gènes de réparation

Des interactions associées à une augmentation du risque de survenue du cancer de la prostate ont été observées chez les porteurs de l'allele variant A du *ERCC1* (rs2298881) chez les sujets les plus exposés au fonofos ainsi que chez les porteurs du génotype TT présent dans deux SNP corrélés du gène *CDK7* (rs11744596 et rs2932778 ($r^2=1.0$)) et exposés au carbofuran (Barry et coll., 2011). Ces deux gènes sont connus pour intervenir dans la réparation de l'ADN par excision de nucléotides (NER) et on peut donc supposer que ces variants soient associés à une plus faible activité de réparation. Des interactions similaires ont été identifiées chez les porteurs des génotypes CT/TT du variant rs1983132 du gène *NEIL3* (*nei endonuclease VIII-like3*) impliqué dans la réparation par excision de bases de l'ADN (BER) et exposés au fonofos (Barry et coll., 2012).

3.3.2 Loci associés au risque de survenue du cancer de la prostate dans des études d'association pangénomique (GWAS)

Koutros et coll. (2010) ont étudié les interactions potentielles entre des SNP situés sur la région 8q24 (région contenant de nombreux loci à risque pour le cancer de la prostate et l'exposition à des pesticides). Des interactions, se traduisant par une augmentation du risque de survenue de cancer de la prostate, ont été observées entre certains variants (rs4242382, rs7837328) et l'exposition au fonofos, terbufos, coumaphos et perméthrine. Cependant, on ignore si ces loci et variants dans la région 8q24 peuvent influencer le métabolisme de ces pesticides. S'agissant de variants situés sur des loci présents dans d'autres régions chromosomiques, parmi les porteurs du génotype TT du rs2710647 du *EHBP1* (*EH domain binding protein 1*) le risque de survenue du cancer de la prostate est augmenté chez les plus exposés au malathion (Koutros et coll., 2013). *EHBP1* est connu pour intervenir dans la régulation du trafic cellulaire, notamment l'endocytose clathrine-dépendante. Par ailleurs, les hommes présentant le génotype AA du rs7679673 du *TET2* (*Ten-eleven-translocation 2*) et exposés à l'aldrine, présentent un risque augmenté de survenue de cancer de la prostate (Koutros et coll., 2013). Le gène *TET2* code pour une méthylcytosine dioxygénase qui forme, à partir de la méthylcytosine, le métabolite 5-hydroxyméthylcytosine dans l'ADN. Ces modifications participent à l'inhibition de la transcription lorsqu'elles se retrouvent au niveau des promoteurs (un des trois processus de régulation épigénétique). Les modifications observées au niveau chromatinien ont notamment été associées à une répression de l'interleukine 6, et donc à une action anti-inflammatoire. Il serait donc intéressant d'analyser si les variants de *TET2* identifiés sont moins actifs, favorisant ainsi, avec l'action conjointe de l'aldrine, un phénotype inflammatoire pro-cancérogène.

¹³ 324 SNP parmi 27 gènes impliqués dans la réparation de nucléotides (NER, *nucleotide excision repair*) ; 394 SNP parmi 31 gènes impliqués dans la réparation des bases intervenant dans les lésions oxydatives (BER, *base excision repair*) ; 211 SNP situés sur la région 8q24 connus pour être une région contenant des loci à risque pour le cancer de la prostate ; 32 SNP parmi ceux décrits dans la littérature comme des loci de susceptibilité associés au cancer de la prostate dans des études GWAS ; 220 SNP parmi 59 gènes impliqués dans le métabolisme des lipides ; 152 SNP parmi 9 gènes impliqués dans les fonctions biologiques de la vitamine D.

3.3.3 Gènes associés au métabolisme des lipides

Les hommes porteurs des génotypes TT/CT du rs3027208 du gène *ALOXE3* (*epidermis-type lip oxygenase 3*) et exposés au terbufos ont un risque élevé de survenue du cancer de la prostate (Andreotti et coll., 2012). *ALOXE3* code une lipo-oxygénase dont l'activité est impliquée, entre autre, dans le métabolisme des acides gras polyinsaturés. Ce résultat associant un risque élevé de cancer de la prostate au métabolisme des lipides est intéressant dans la mesure où le tissu adipeux péri-prostatique et sa composition en acides gras ont été démontré comme étant impliqués dans la survenue et l'agressivité du cancer de la prostate (Finley et coll., 2009 ; Laurent et coll., 2016 ; Figiel et coll., 2018).

3.3.4 Gènes associés aux fonctions biologiques de la vitamine D

La vitamine D possède des propriétés pro-apoptotiques, antiprolifératives, anti-inflammatoires et anti-angiogéniques sur des cellules prostatiques humaines normales et tumorales (Chen et Holick 2003 ; Adorini et coll., 2007). Les hommes porteurs des génotypes GG/GC du rs1547387 du gène *RXRB* (*retinoid-x-receptor β*) ou du génotype CC des rs7041 et rs222040 du gène *GC* (*Group specific component vitamin D binding protein*) et exposés à l'insecticide organophosphoré parathion ont un risque élevé de survenue du cancer de la prostate (Karami et coll., 2013). Un risque élevé de survenue de la maladie est également observé chez les hommes présentant le génotype TT du rs12512631 du *GC* ou les génotypes GT/TT du rs4328262 du gène *VDR* (*Vitamin D receptor*) et exposés au terbufos (Karami et coll., 2013).

3.4 Autres mécanismes mis en jeu

Les télomères sont des régions hautement répétitives, et non codantes, d'ADN à l'extrémité des chromosomes. Leurs longueurs se raccourcissent au fur et à mesure des divisions cellulaires et à terme ce raccourcissement provoque un arrêt du cycle cellulaire, et l'entrée en sénescence des cellules. Plusieurs études ont suggéré la présence de liens entre les longueurs des télomères et les processus biologiques qui déterminent leur longueur et la survenue de divers cancers dont celui de la prostate (Karamis et coll., 2016 ; Renner et coll., 2018). Un raccourcissement de la longueur des télomères des cellules du stroma de la prostate humaine a été associé à un risque augmenté de survenue du cancer de la prostate (Heaphy et coll., 2015). Une étude réalisée parmi 1 372 hommes caucasiens sans cancer et participant à la cohorte AHS a montré que les sujets exposés à certains pesticides (alachlore, 2,4-D, metolachlore, trifluraline, perméthrine, toxaphène, DDT) présentaient à partir de cellules buccales des longueurs de télomères réduites comparés aux hommes non exposés (Hou et coll., 2013). Au sein de cette même cohorte et parmi 568 hommes sans cancer, la longueur des télomères a été estimée dans des leucocytes (Andreotti et coll., 2015). L'exposition à certains pesticides (2,4-D, butylate, diazinon, malathion) a été associée à des longueurs de télomères plus courtes. Par contre, l'exposition à l'alachlore a été associée à des télomères plus longs. Cette observation, en contradiction avec l'étude de Hou (Hou et coll., 2013) pourrait selon les auteurs être expliquée par la différence de cellules employées (cellules buccales *versus* leucocytes) ou par la durée d'exposition des sujets à cette substance active. Une étude réalisée parmi des sujets sains en Corée a montré des corrélations positives entre les concentrations plasmatiques d'insecticides (DDT, DDE, oxychlordane, trans-nonachlor, hepatachlor epoxyde, β-HCH, HCB et Mirex) et un allongement des télomères (Shin et coll., 2010). Aucun lien causal n'a été établi jusqu'à présent par le biais d'études mécanistiques. L'interprétation de ces résultats, raccourcissement ou allongement des télomères, doivent

donc être considérée avec précaution dans la mesure où ces processus pourraient avoir des rôles fonctionnellement opposés selon qu'il s'agisse de la sénescence des cellules, de l'initiation ou de la progression tumorale (où la télomérase est activée, contribuant au maintien de la longueur des télomères).

Une analyse de la méthylation de l'ADN sur des cellules sanguines a été entreprise parmi 596 hommes participant à la cohorte AHS (Rusiecki et coll., 2017). Les hommes ayant été fortement exposés à des pesticides présentaient un taux plus élevé de méthylations du promoteur (région CpG7) du gène codant la GSTp1 (*Glutathion-S-transferase p1*) et dans certains sous-groupes (en fonction de leur concentrations plasmatiques en folates) des taux réduits de méthylation sur le promoteur (régions CpG2 et CpG3) du gène MGMT (*O-6-Methylguanine-DNA Methyltransferase*) ainsi que sur l'un des promoteurs contenus dans l'élément transposable LINE-1 (*Long Interspersed Element-1*). La méthylation des promoteurs de gènes est classiquement associée à une répression de l'expression du gène correspondant. Dans le cas de la prostate, la diminution de l'expression de la GSTp1 a été associée à une augmentation de la survie des cellules tumorales (Mian et coll., 2016). La GSTp1 en tant qu'enzyme du métabolisme des xénobiotiques de phase II, contribue à conjuguer des métabolites activés par les enzymes de phase I et potentiellement toxiques. Un équilibre entre ces deux activités semble essentiel pour limiter le risque de cancer (Morel et Barouki, 1999).

RÉFÉRENCES

- Adorini L, Penna G, Amuchastegui S, *et al.* Inhibition of prostate growth and inflammation by the vitamin D receptor agonist BXL-628 (elocalcitol). *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007 ; 103 : 689-93.
- Andreotti G, Hoppin JA, Hou L, *et al.* Pesticide Use and Relative Leukocyte Telomere Length in the Agricultural Health Study. *PLoS One* 2015 ; 10 : e0133382.
- Andreotti G, Koutros S, Berndt SI, *et al.* The Interaction between Pesticide Use and Genetic Variants Involved in Lipid Metabolism on Prostate Cancer Risk. *J Cancer Epidemiol* 2012 ; 2012 : 358076.
- Barry K, Koutros S, Andreotti G, *et al.* Genetic variation in nucleotide excision repair pathways genes, pesticide exposure and prostate cancer risk. *Environ Health Perspect* 2011 ; 119 : 1726-32.
- Barry KH, Koutros S, Andreotti G, *et al.* Genetic variation in nucleotide excision repair pathway genes, pesticide exposure and prostate cancer risk. *Carcinogenesis* 2012 ; 33 : 331-7.
- Chen TC, Holick MF. Vitamin D and prostate cancer prevention and treatment. *Trends Endocrinol Metab* 2003 ; 14 : 423-30.
- Di Donato M, Cerneria G, Giovannelli P, *et al.* Recent advances on bisphenol-A and endocrine disruptor effects on human prostate cancer. *Mol Cell Endocrinol* 2017 ; 457 : 35-42.
- Ellem SJ, Wang H, Poutanen M, *et al.* Increased Endogenous Estrogen Synthesis Leads to the Sequential Induction of Prostatic Inflammation (Prostatitis) and Prostatic Pre-Malignancy. *Am J Pathol* 2009 ; 175 : 1187-99.
- Emeville E, Giton F, Giusti A, *et al.* Persistent organochlorine pollutants with endocrine activity and blood steroid hormone levels in middle-aged men. *PLoS One* 2013 ; 8 : e66460.
- Fan W, Yanase T, Morinaga H, *et al.* Atrazine-induced aromatase expression is SF-1 dependent: implications for endocrine disruption in wildlife and reproductive cancers in humans. *Environ Health Perspect* 2007 ; 115 : 720-7.
- Figiel S, Pinault M, Domingo I, *et al.* Fatty acid profile in peri-prostatic adipose tissue and prostate cancer aggressiveness in African-Caribbean and Caucasian patients. *Eur J Cancer* 2018 ; 91 : 107-15.
- Finley DS, Calvert VS, Inokuchi J, *et al.* Periprostatic adipose tissue as a modulator of prostate cancer aggressiveness. *J Urol* 2009 ; 182 : 1621-7.
- Heaphy CM, Gaonkar G, Peskoe SB, *et al.* Prostate stromal cell telomere shortening is associated with risk of prostate cancer in the placebo arm of the Prostate Cancer Prevention Trial. *Prostate* 2015 ; 75 : 1160-6.
- Hou L, Andreotti G, Baccarelli AA, *et al.* Lifetime pesticide use and telomere shortening among male pesticide applicators in the Agricultural Health Study. *Environ Health Perspect* 2013 ; 121 : 919-24.

- Hu K, Tian Y, Du Y, *et al.* Atrazine promotes RM1 prostate cancer cell proliferation by activating STAT3 signaling. *Int J Oncol* 2016 ; 48 : 2166-74.
- Kalantzi OI, Hewitt R, Ford KJ, *et al.* Low dose induction of micronuclei by lindane. *Carcinogenesis* 2004 ; 25 : 613-22.
- Karami S, Andreotti G, Koutros S, *et al.* Pesticide exposure and inherited variants in vitamin d pathway genes in relation to prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013 ; 22 : 1557-66.
- Karami S, Han Y, Pande M, *et al.* Telomere structure and maintenance gene variants and risk of five cancer types. *Int J Cancer* 2016 ; 139 : 2655-70.
- Kelce WR, Lambright CR, Gray LE, *et al.* Vinclozolin and p,p'-DDE alter androgen-dependent gene expression: in vivo confirmation of an androgen receptor-mediated mechanism. *Toxicol Appl Pharmacol* 1997 ; 142 : 192-200.
- Kelce WR, Stone CR, Laws SC, *et al.* Persistent DDT metabolite p,p'-DDE is a potent androgen receptor antagonist. *Nature* 1995 ; 375 : 581-5.
- Kim H-J, Park YI, Dong M-S. Effects of 2,4-D and DCP on the DHT-induced androgenic action in human prostate cancer cells. *Toxicol Sci* 2005 ; 88 : 52-9.
- Koutros S, Beane Freeman LE, Berndt SI, *et al.* Pesticide use modifies the association between genetic variants on chromosome 8q24 and prostate cancer. *Cancer Res* 2010 ; 70 : 9224-33.
- Koutros S, Berndt SI, Hughes Barry K, *et al.* Genetic susceptibility loci, pesticide exposure and prostate cancer risk. *PLoS One* 2013 ; 8 : e58195.
- Laurent V, Guérard A, Mazerolles C, *et al.* Periprostatic adipocytes act as a driving force for prostate cancer progression in obesity. *Nat Commun* 2016 ; 7 : 10230.
- Li Q, Lambrechts MJ, Zhang Q, *et al.* Glyphosate and AMPA inhibit cancer cell growth through inhibiting intracellular glycine synthesis. *Drug Des Devel Ther* 2013 ; 7 : 635-43.
- Li J, Li N, Ma M, *et al.* In vitro profiling of the endocrine disrupting potency of organochlorine pesticides. *Toxicol Lett* 2008 ; 183 : 65-71.
- Medjakovic S, Zochling A, Gerster P, *et al.* Effect of nonpersistent pesticides on estrogen receptor, androgen receptor, and aryl hydrocarbon receptor. *Environ Toxicol* 2014 ; 29 : 1201-16.
- Mian OY, Khattab MH, Hedayati M, *et al.* GSTP1 Loss results in accumulation of oxidative DNA base damage and promotes prostate cancer cell survival following exposure to protracted oxidative stress. *Prostate* 2016 ; 76 : 199-206.
- Morel Y, Barouki R. Repression of gene expression by oxidative stress. *Biochem. J.* 1999 ; 342 : 481.
- Owens W, Gray LE, Zeiger E, *et al.* The OECD program to validate the rat Hershberger bioassay to screen compounds for in vivo androgen and antiandrogen responses: phase 2 dose-response studies. *Environ Health Perspect* 2007 ; 115 : 671-8.
- Pan C, Wang Q, Liu Y-P, *et al.* Anti-androgen effects of the pyrethroid pesticide cypermethrin on interactions of androgen receptor with corepressors. *Toxicology* 2013 ; 311 : 178-83.
- Ralph JL, Orgebin-Crist M-C, Lareyre J-J, *et al.* Disruption of androgen regulation in the prostate by the environmental contaminant hexachlorobenzene. *Environ Health Perspect* 2003 ; 111 : 461-6.
- Renner W, Krenn-Pilko S, Gruber H-J, *et al.* Relative telomere length and prostate cancer mortality. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2018 ; 21 : 579-83.
- Robitaille CN, Rivest P, Sanderson JT. Antiandrogenic mechanisms of pesticides in human LNCaP prostate and H295R adrenocortical carcinoma cells. *Toxicol Sci* 2015 ; 143 : 126-35.
- Rubini E, Altieri F, Chichiarelli S, *et al.* STAT3, a Hub Protein of Cellular Signaling Pathways, Is Triggered by β -Hexachlorocyclohexane. *Int J Mol Sci* 2018 ; 19 : pii: E2108.
- Rusiecki JA, Beane Freeman LE, Bonner MR, *et al.* High pesticide exposure events and DNA methylation among pesticide applicators in the agricultural health study. *Environ Mol Mutagen* 2017 ; 58 : 19-29.
- Shah S, Hess-Wilson JK, Webb S, *et al.* 2,2-bis(4-chlorophenyl)-1,1-dichloroethylene stimulates androgen independence in prostate cancer cells through combinatorial activation of mutant androgen receptor and mitogen-activated protein kinase pathways. *Mol Cancer Res* 2008 ; 6 : 1507-20.
- Shin J-Y, Choi YY, Jeon H-S, *et al.* Low-dose persistent organic pollutants increased telomere length in peripheral leukocytes of healthy Koreans. *Mutagenesis* 2010 ; 25 : 511-6.

Tessier DM, Matsumura F. Increased ErbB-2 tyrosine kinase activity, MAPK phosphorylation, and cell proliferation in the prostate cancer cell line LNCaP following treatment by select pesticides. *Toxicol Sci* 2001 ; 60 : 38-43.

Tew BY, Pal SK, He M, *et al.* Vitamin K epoxide reductase expression and prostate cancer risk. *Urol Oncol* 2017 ; 35 : 112.e13-112.e18.

Wang Q, Zhou J-L, Wang H, *et al.* Inhibition effect of cypermethrin mediated by co-regulators SRC-1 and SMRT in interleukin-6-induced androgen receptor activation. *Chemosphere* 2016 ; 158 : 24-9.

Wilkie-Grantham RP, Matsuzawa S-I, Reed JC. Novel phosphorylation and ubiquitination sites regulate reactive oxygen species-dependent degradation of anti-apoptotic c-FLIP protein. *J Biol Chem* 2013 ; 288 : 12777-90.

Wong LIL, Labrecque MP, Ibuki N, *et al.* p,p'-Dichlorodiphenyltrichloroethane (p,p'-DDT) and p,p'-dichlorodiphenyldichloroethylene (p,p'-DDE) repress prostate specific antigen levels in human prostate cancer cell lines. *Chem Biol Interact* 2015 ; 230 : 40-9.

4

Chlordécone et cancer de la prostate

4.1. Caractéristiques du cancer de la prostate aux Antilles

4.1.1 Incidence des cancers aux Antilles

La situation épidémiologique du cancer aux Antilles est renseignée depuis 1983, avec la mise en place du Registre général des cancers en Martinique et avec les données de mortalité fournies par le Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès de l'Inserm (Inserm-CépiDc). Le Registre général des cancers de la Guadeloupe (incluant les îles du Nord : Saint Martin et Saint-Barthélemy) a commencé sa collecte en 2008. Aux Antilles, les taux d'incidence des cancers, toutes localisations confondues, autant chez l'homme que chez la femme, sont globalement inférieurs à ceux estimés en France métropolitaine (sous-incidence de 13 % chez les hommes et 47 % chez les femmes en Guadeloupe et de 15 et 34 % respectivement en Martinique) (Deloumeaux et coll., 2019 ; Joachim-Contaret et coll., 2019). Ces taux d'incidence plus faibles sont observés pour la plupart des localisations, en particulier le poumon, le côlon-rectum et le sein. À l'inverse, certaines localisations de cancers ont un taux d'incidence plus élevé que la France métropolitaine comme cancer du col de l'utérus, de l'estomac, les myélomes multiples ou le cancer de la prostate.

Au cours des dernières décennies, d'après les données du registre des cancers de la Martinique, le taux d'incidence des cancers, toutes localisations confondues, a augmenté régulièrement (Dieye et coll., 2014). Parmi les explications possibles figurent l'accroissement et le vieillissement de la population, l'amélioration des procédures de diagnostic, l'occidentalisation des modes de vie et d'alimentation et l'augmentation de la prévalence du tabagisme. Cependant, les tendances évolutives sont hétérogènes selon les localisations de cancer, avec une augmentation notable de l'incidence du cancer de la prostate, du sein et du colon-rectum, alors qu'une tendance à la baisse est observée pour les cancers de l'estomac et du col de l'utérus.

La mortalité par cancer, toutes localisations confondues est également inférieure à celle estimée en France métropolitaine chez l'homme et la femme (sous-mortalité de 19 % chez les hommes et 14 % chez les femmes en Guadeloupe et de 18 % et 8 % respectivement en Martinique) (Deloumeaux et coll., 2019 ; Joachim-Contaret et coll., 2019).

4.1.2 Le cancer de la prostate aux Antilles

4.1.2.1 Incidence et mortalité

En Guadeloupe et en Martinique, le taux d'incidence du cancer de la prostate (standardisées sur l'âge de la population mondiale) est respectivement de 173 et de 164 pour 100 000 personnes-années sur la période 2007-2014 (Deloumeaux et coll., 2019 ; Joachim-Contaret et coll., 2019). Ce taux d'incidence aux Antilles est près de deux fois supérieurs au taux d'incidence estimé en France métropolitaine sur la même période (88,8 pour 100 000 personnes-années). Le rapport d'incidence standardisé (SIR) est de 1,91 [1,85-1,97] en

Guadeloupe et de 1,79 [1,73-1,84] en Martinique. Cette sur-incidence n'est pas surprenante car il est connu que les populations dont les origines remontent à l'Afrique subsaharienne présentent, plus que tout autre groupe ethno-géographique, un risque élevé de développer la maladie. De fait, l'incidence du cancer de la prostate aux Antilles est du même ordre que celui observé chez les populations dites afro-américaines aux Etats-Unis et afro-caribéennes et africaines résidentes au Royaume-Uni (Ben-Shlomo et coll., 2008 ; Forman et coll., 2013).

Aux Antilles, l'âge médian au diagnostic (68 ans) du cancer de la prostate est légèrement inférieur à celui observé en France métropolitaine (70 ans). On note une proportion plus élevée de cas chez les moins de 50 ans aux Antilles. Ils représentent 2,2 % des cas en Guadeloupe *versus* 0,9 % en France métropolitaine. La courbe transversale par âge montre un taux d'incidence qui augmente à partir de 50-55 ans pour atteindre un maximum entre 75 et 79 ans en Guadeloupe et entre 70 et 75 ans en Martinique (Multigner et coll., 2016).

La mortalité par cancer de la prostate aux Antilles sur la période 2007-2014 est également plus élevée que celle de la métropole (23 en Guadeloupe et Martinique, *versus* 10 pour 100 000 personnes-années en France métropolitaine) (Deloumeaux et coll., 2019 ; Joachim-Contaret et coll., 2019).

Les tendances évolutives de l'incidence du cancer de la prostate aux Antilles ont été estimées initialement par le registre des cancers de la Martinique (Dieye et coll., 2014). En Martinique, entre 1981 et 2005, l'incidence a augmenté de manière assez régulière et en moyenne de 5 % par an. En Guadeloupe, la création récente du registre des cancers ne permet pas de disposer d'un recul suffisant. Néanmoins, une étude basée sur un recueil exhaustif de données, provenant de l'ensemble des laboratoires d'anatomopathologie de la Guadeloupe, a permis d'estimer l'incidence et son évolution entre 1995 et 2003 (Mallick et coll., 2005). De 1995 à 2001, le taux d'incidence, standardisée la population mondiale, se situait en moyenne aux alentours de 93 pour 100 000 personnes-années (ce qui correspond en moyenne à 235 nouveaux cas annuels). Puis, de 2001 à 2003, le taux d'incidence a brusquement augmenté pour atteindre 168,7 pour 100 000 personnes-années en 2013 (correspondant à 427 nouveaux cas), puis se stabiliser aux valeurs actuelles. Cette évolution sur une période de 3 ans, coïncide avec la création en Guadeloupe d'un poste hospitalo-universitaire en urologie. La promotion du dépistage précoce individuel et l'amélioration de la prise en charge du cancer de la prostate dans ce territoire sont susceptibles d'expliquer en grande partie cette progression soudaine (Mallick et coll., 2005).

4.1.2.2 Caractéristiques clinico-pathologiques

Comme en France métropolitaine, l'adénocarcinome représente le type histologique prépondérant des tumeurs de la prostate aux Antilles. Des études ont suggéré que le cancer de la prostate, chez les populations afro-américaines aux États-Unis, serait plus agressif, de moins bon pronostic et avec une moins bonne réponse aux traitements que chez les Caucasiens. Toutefois, les inégalités sociales et économiques, y compris d'accès aux soins et au diagnostic précoce individuel du cancer de la prostate, qui frappent cette minorité, rendent encore incertaines de telles conclusions. Par analogie avec les Afro-américains, on suspecte que le cancer de la prostate chez les Antillais soit également plus agressif que chez les Caucasiens. Cependant, les caractéristiques clinico-pathologiques au diagnostic et celles observées lors de la récurrence biologique de la maladie, après traitement des formes localisées par prostatectomie radicale, sont comparables à celles observées dans d'autres populations (Brureau et coll., 2009 ; Brureau et coll., 2018). Une étude récente montre que les tumeurs prostatiques, à un stade localisé de la maladie, mais considérées comme localement

agressives¹⁴, se caractérisent par une délétion plus fréquente dans la région 1q41-43 englobant le gène de réparation de l'ADN PARP1 (poly(ADP-ribose) polymérase 1), ainsi qu'une proportion plus élevée de réarrangements intrachromosomiques, y compris des duplications associées aux mutations de troncature des CDK12 (*cyclin-dépendant kinase 12*) dans des populations antillaises (et résidentes aux Antilles) comparées à celles provenant de patients d'origine caucasienne (résidents en France métropolitaine) (Tonon et coll., 2019).

4.2. Données épidémiologiques

Le chlordécone est un insecticide organochloré utilisé intensivement aux Antilles françaises de 1973 à 1993 pour lutter contre le charançon du bananier. Du fait de la pollution rémanente des sols, de la contamination des eaux (de surfaces et profondes), du littoral et de la chaîne alimentaire, la population est actuellement toujours exposée au chlordécone. Le chlordécone est reconnu comme une substance neurotoxique, toxique pour la reproduction et cancérigène (ATSDR, 1995 ; Faroon et coll., 1995 ; EPA, 2009). De par ses propriétés hormonales œstrogéniques bien établies, il est également considéré comme un perturbateur endocrinien. Des études épidémiologiques ont été entreprises ces dernières années aux Antilles pour identifier les risques sanitaires que cette pollution pourrait entraîner.

Tenant compte de la contamination de la population au chlordécone et des données toxicologiques existantes sur le potentiel cancérigène de la molécule, la question des effets sanitaires s'est naturellement posée concernant les cancers. En raison de la fréquence de certaines localisations tumorales aux Antilles et des propriétés hormonales bien établies du chlordécone, un programme de recherche a été mis en place en 2003 en Guadeloupe afin d'identifier les facteurs de risque génétiques et environnementaux du cancer de la prostate aux Antilles. Au sein de ce programme conduit par des chercheurs de l'Inserm et des cliniciens du CHU de la Guadeloupe, une étude de type cas-témoins en population générale (étude Karuprostate) a été réalisée avec comme objectif spécifique de tester l'hypothèse d'une association entre l'exposition au chlordécone et le risque de survenue du cancer de la prostate (Multigner et coll., 2010). Tenant compte de l'âge moyen de survenue du cancer de la prostate et de la période de latence prévisible entre le début de l'exposition et l'apparition de la maladie, ce type d'étude a été retenu pour apporter des éléments de réponse dans un délai raisonnable, contrairement à une étude de cohorte prospective qui aurait nécessité un suivi sur de très nombreuses années avant de pouvoir aboutir à des résultats.

4.2.1 L'étude cas-témoins dite Karuprostate

4.2.1.1 Méthodes

709 patients (cas incidents) atteints de cancer de la prostate ont été comparés à 723 hommes exempts de la maladie (groupe témoin). Les cas, dont le diagnostic d'adénocarcinome a été confirmé par examen histo-pathologique, ont été inclus successivement au cours de la période 2004-2007, au cours des 3 mois suivants le diagnostic et avant tout début de traitement. Les patients provenaient des établissements de santé publics (CHU de la Guadeloupe) et privés (Clinique St Pierre à Basse Terre) de la Guadeloupe, couvrant 80 % des cas incidents. Seul un établissement privé situé à Pointe à Pitre n'a pas participé. Les témoins ont été recrutés au cours de la même période, parmi un échantillon représentatif de l'ensemble des assurés sociaux du département, en tenant compte de la population des

¹⁴ Score ISUP (*International Society of Urological Pathology*) ≥ 3 déterminé sur pièce de prostatectomie.

communes de résidence et sans distinction de catégorie sociale, convoqués annuellement au Centre d'examens de santé de la Guadeloupe.

L'étude n'a pas été proposée à ceux qui ne résidaient pas en Guadeloupe ou qui prenaient ou avaient pris des médicaments hormonales (y compris les traitements à base d'inhibiteurs de la 5 α -réductase). Le taux de participation chez les cas a été de 98 % et chez les témoins de 90 %. Seuls les sujets présentant un toucher rectal strictement normal, une concentration plasmatique en PSA en dessous d'un seuil de référence défini en fonction de l'âge (75ème centile de la distribution de la concentration plasmatique en PSA, observé chez une population d'ascendance africaine sans cancer de la prostate) (Morgan et coll., 1996), et ayant au moins un parent (père ou mère) né aux Antilles françaises ou dans une île de la Caraïbe - dont les populations sont majoritairement d'ascendance africaine (notamment Haïti et Dominique) - ont été retenus dans l'analyse des données.

Pour tous les participants, des informations ont été recueillies, à l'aide d'un questionnaire structuré et standardisé, sur leurs caractéristiques sociodémographiques, anthropométriques et professionnelles, leur parcours résidentiel depuis la naissance, leur style de vie et leurs antécédents médicaux personnels et familiaux. Un prélèvement à jeun de sang veineux périphérique a permis de réaliser le dosage du PSA chez les témoins, ainsi que ceux du chlordécone et autres polluants persistants et des lipides plasmatiques (cholestérol et triglycérides) chez les cas et témoins.

L'exposition au chlordécone a été estimée par son dosage dans le sang (plasma) avec une limite de détection analytique (LD) de 0,25 $\mu\text{g/L}$. Les prélèvements de sang ont été obtenus avant tout début de traitement pour les cas et le jour où a été réalisé le dosage du PSA chez les témoins. Les sujets ont été classés en fonction de la répartition de la concentration plasmatique en chlordécone chez les témoins. Le groupe de référence a été constitué par ceux ayant des valeurs égales ou en dessous de la LD. Les individus ayant des valeurs supérieures à la LD ont été classés en tertiles. Sous l'hypothèse d'une exposition constante au cours du temps, un indicateur d'exposition cumulé a été construit en multipliant la concentration plasmatique en chlordécone par le nombre d'années de résidence aux Antilles depuis 1973 (date de l'introduction du chlordécone), jusqu'à la date du prélèvement sanguin. Cet indicateur n'a été appliqué qu'aux sujets ayant une concentration plasmatique en chlordécone supérieure à la LD. Les sujets ont été classés en quartiles en fonction de la répartition de cet indicateur chez les témoins, le premier quartile constituant le groupe de référence. Des polymorphismes fonctionnels de type SNP (rs3829125 et rs17134592) fortement corrélés ($D'=1$; $r^2=1$) du gène de la chlordécone réductase (*AKR1C4*) (Kume et coll., 1999), enzyme hépatique intervenant dans la réduction de la fonction cétone et de ce fait dans l'élimination du chlordécone après glucuro-conjugaison, ont été typés. Tenant compte de la faible fréquence des allèles variants dans la population d'étude (< 4%), le risque a été calculé pour les sujets présentant des concentrations en chlordécone au-dessus de la LD, en comparant aux sujets présentant des concentrations en chlordécone en dessous de la LD. La mesure de l'association entre l'exposition au chlordécone et la probabilité de survenue de la maladie a été réalisée par le calcul de l'odds ratio (OR) et de son intervalle de confiance à 95% (IC 95 %) à l'aide d'une régression logistique. Cette procédure a permis la prise en compte de facteurs potentiels de confusion ou d'interaction, notamment : âge, lieu de naissance, lieux de naissance des parents, lieux de résidence, caractéristiques anthropométriques dont l'indice de masse corporelle et le rapport tour de taille sur tour de hanche, niveau de scolarité, métiers exercés, usage professionnel ou non professionnel de pesticides, antécédents familiaux de cancer de la prostate, antécédents médicaux (notamment diabète, infections virales et infections uro-génitales), taux de lipides plasmatiques, consommation de tabac et d'alcool.

4.2.1.2 Principaux résultats

Le chlordécone a été dosé chez 623 patients atteints de cancer de la prostate et 671 témoins pour lesquels un prélèvement de sang a été obtenu et le dosage du chlordécone réalisé avec succès. Le chlordécone a été détecté chez 69 % des cas et 67 % des témoins. Dans le modèle ajusté, un risque augmenté de survenue de la maladie a été observé lorsque les concentrations plasmatiques en chlordécone dépassaient $\sim 1 \mu\text{g/l}$ (soit 2mM) (3^{ème} tertile pour les valeurs supérieures à la LD comparé au groupe de référence en dessous de la LD ; OR=1,77 ; IC 95 % [1,21-2,58]) (voir tableau 4.I). En utilisant les valeurs du chlordécone comme variable continue (valeurs en dessous de la LD remplacées par la LD/2), une relation dose-effet positive a été retrouvée (P de tendance linéaire < 0,002). En employant l'indicateur cumulé d'exposition, un risque augmenté de survenue de la maladie a été observé pour les sujets situés dans le quatrième quartile de l'indicateur (le plus élevé) par rapport au premier quartile (OR=1,73, IC 95 % [1,04-2,88]). En utilisant les valeurs du chlordécone comme variable continue et restreints aux sujets présentant une concentration plasmatique en chlordécone au-dessus de la LD, une relation dose-effet positive a été trouvée entre cet indicateur cumulé et le risque de survenue d'un cancer de la prostate (P de tendance linéaire < 0,004).

Le risque n'était pas distribué de manière homogène selon certaines caractéristiques individuelles. Il était augmenté pour la classe la plus élevée (4^{ème} quartile) d'exposition (chlordécone mesuré dans le plasma), parmi ceux ayant déclaré des antécédents familiaux au premier degré (père, frères) de cancer de la prostate (P d'interaction < 0,001) ou parmi ceux ayant résidé temporairement (plus d'un an) dans un pays occidental/industrialisé (majoritairement France métropolitaine) avant la survenue de la maladie (P d'interaction < 0,001). En stratifiant simultanément sur les deux facteurs précités et en dichotomisant l'exposition (<LD comme groupe de référence *versus* > LD) les sujets déclarant une histoire positive d'antécédents familiaux au premier degré de cancer de la prostate et une résidence temporaire dans un pays occidental présentaient un risque augmenté de développer la maladie (OR=4,94 ; IC 95 % [1,15-21,23]) (voir tableau 4.II et 4.III). Par ailleurs, en dichotomisant l'exposition (<LD comme groupe de référence *versus* > LD) le risque de survenue du cancer de la prostate, bien que non statistiquement significatif, était augmenté chez les sujets porteurs d'allèles variants G des polymorphismes fonctionnels de la chlordécone réductase (OR=5,2 ; IC 95 % [0,8-33,3]), le risque chez les porteurs des variants sauvages C étant de 1,30 (IC 95 % [0,91-1,85]).

En utilisant un indicateur composite d'agressivité¹⁵ (Cussenot et coll., 2007) et un modèle de régression polytomique à plusieurs modalités (témoins comme groupe de référence, cas peu agressifs, cas agressifs) le risque de survenue a été retrouvé augmenté de manière significative chez les cas présentant une forme agressive de la maladie (OR=2,16; IC 95 % [1,33-3,51] pour le 3^{ème} tertile des valeurs supérieures à la LD comparé au groupe de référence en dessous de la LD) avec une relation dose-effet en utilisant l'exposition comme variable continue (P de tendance linéaire=0,004). Pour les formes moins agressives, le risque associé au 3^{ème} tertile était augmenté, mais à la limite de la signification statistique (OR=1,45 ; IC 95 % [0,96-2,19]) et en utilisant l'exposition comme continue le P de tendance linéaire était de 0,04.

Sur la base de cette première publication (Multigner et coll., 2010) et en considérant les données toxicologiques et mécanistiques disponibles à ce moment-là, l'expertise collective de

¹⁵ Fort potentiel d'agressivité: PSA < 30 ng/mL ou stade clinique T3 ou T4 ou score de Gleason sur biopsie 4+3 ou supérieur ;
Faible potentiel d'agressivité : PSA \geq 30 ng/mL et stade clinique T1c ou T2 et score de Gleason 3+4 ou inférieur.

l'Inserm en 2013 avait conclu à une présomption forte d'un lien entre l'exposition au chlordécone et la survenue du cancer de la prostate.

Les données acquises lors de cette étude ont fait ultérieurement l'objet d'analyses complémentaires (Emeville et coll., 2015) (voir tableau 4.IV) où: a) la LD du chlordécone a été améliorée, après validation des cartes de contrôles, à 0,06 µg/l ; b) l'amélioration de la LD a permis le classement des expositions en quintiles en fonction de la répartition du chlordécone plasmatique chez les témoins ; c) 31 autres polluants organochlorés persistants, notamment des PCBs et le DDE, ont été dosés et pris en compte dans les modèles d'ajustement; d) les covariables manquantes ont été remplacées par des procédures d'imputation multiples; e) les valeurs des divers polluants en dessous de la LD ont été estimées par imputation simple. Dans le modèle ajusté, un risque augmenté de survenue de la maladie était observé lorsque les concentrations en chlordécone dépassaient ~1 µg/l (5^{ème} quintile) comparé au groupe de référence (1^{er} quintile) (OR=1,65; IC 95 % [1,09-2,48], P de tendance=0,01 ; ajusté sur DDE, OR=1,64, IC 95 % [1,09-2,47], P de tendance=0,01 ; ajusté sur PCB-153, OR=1,70, IC 95 % [1,12-2,56], P de tendance=0,008). Une relation dose-effet positive a été trouvée entre l'exposition au chlordécone (continue) et le risque de survenue d'un cancer de la prostate (P=0,01 ; ajusté sur DDE, P=0,01; ajusté sur PCB-153, P=0,008).

Tableau 4.I : Exposition au chlordécone et risque de cancer de la prostate (d'après Multigner et coll., 2010)

| Concentration plasmatique (µg/L) | Cas/Témoins (n) | OR ajusté * [IC95%] | Indicateur cumulé d'exposition (quartiles) | Cas/Témoins (n) | OR ajusté * [IC95%] |
|----------------------------------|-----------------|---------------------|--|-----------------|---------------------|
| < 0,25 | 195/223 | 1,00 | 1 ^{er} | 88/112 | 1,00 |
| > 0,25-0,47 | 128/150 | 1,11 [0,75-1,65] | 2 ^{ème} | 101/112 | 1,06 [0,62-1,82] |
| > 0,47-0,96 | 139/149 | 1,22 [0,82-1,83] | 3 ^{ème} | 101/112 | 1,23 [0,72-2,11] |
| > 0,96 | 161/149 | 1,77 [1,21-2,58] | 4 ^{ème} | 134/112 | 1,73 [1,04-2,88] |
| | | P tendance = 0,002 | | | P tendance = 0,004 |

* Ajusté à l'âge, rapport tour de taille/tour de hanche, antécédents de diagnostic individuel et précoce de cancer de la prostate, concentration plasmatique en lipides.

Tableau 4.II : Exposition au chlordécone, risque de cancer de la prostate et interactions avec les antécédents familiaux de cancer de la prostate (d'après Multigner et coll., 2010)

| Concentration plasmatique (µg/L) | Sans antécédents familiaux de cancer de la prostate | | Avec antécédents familiaux de cancer de la prostate | | P interaction |
|----------------------------------|---|---------------------|---|---------------------|---------------|
| | Cas/Témoins (n) | OR ajusté * [IC95%] | Cas/ Témoins (n) | OR ajusté * [IC95%] | |
| < 0,25 | 116/161 | 1,00 | 45/26 | 1,00 | |
| > 0,25-0,47 | 78/111 | 1,35 [0,80-2,26] | 26/19 | 0,97[0,33-2,83] | |
| > 0,47-0,96 | 81/115 | 1,13 [0,66-1,95] | 34/8 | 3,22 [1,03-10,1] | |
| > 0,96 | 68/123 | 1,27 [0,76-2,13] | 45/14 | 3,00 [1,12-8,07] | <0,01 |
| | | P tendance > 0,05 | | P tendance=0,03 | |

* Ajusté à l'âge, rapport tour de taille/tour de hanche, antécédents de diagnostic individuel et précoce de cancer de la prostate, concentration plasmatique en lipides.

Tableau 4.III : Exposition au chlordécone, risque de cancer de la prostate et interactions avec un séjour dans un pays occidental (d'après Multigner et coll., 2010)

| Concentration plasmatique (µg/L) | Sans séjour antérieur dans un pays occidental | | Avec séjour antérieur dans un pays occidental | | |
|----------------------------------|---|---------------------|---|---------------------|---------------|
| | Cas/Témoins (n) | OR ajusté * [IC95%] | Cas/Témoins (n) | OR ajusté * [IC95%] | P interaction |
| < 0,25 | 137/165 | 1,00 | 58/56 | 1,00 | |
| > 0,25-0,47 | 87/116 | 1,09 [0,68-1,74] | 41/34 | 1,15 [0,53-2,48] | |
| > 0,47-0,96 | 103/110 | 1,12 [0,69-1,82] | 36/39 | 1,33 [0,62-2,86] | |
| > 0,96 | 110/118 | 1,53 [0,98-2,39] | 51/31 | 2,71 [1,26-5,83] | < 0,01 |
| | | P tendance > 0,05 | | P tendance < 0,01 | |

* Ajusté à l'âge, rapport tour de taille/tour de hanche, antécédents de diagnostic individuel et précoce de cancer de la prostate, concentration plasmatique en lipides.

Tableau 4.IV : Exposition au chlordécone et risque de cancer de la prostate (d'après Emeville et coll., 2015)

| Concentration plasmatique (µg/L) | Cas/Témoins (n) | OR ajusté * [IC95%] | OR ajusté * + DDE [IC95%] | OR ajusté * + PCB153 [IC95%] |
|----------------------------------|-----------------|---------------------|---------------------------|------------------------------|
| < 0,13 | 132/113 | 1,00 | 1,00 | 1,00 |
| > 0,13-0,30 | 128/85 | 1,00 [0,65-1,54] | 1,01 [0,66-1,56] | 0,98 [0,64-1,52] |
| > 0,30-0,51 | 131/127 | 1,47 [0,98-2,21] | 1,48 [0,99-2,22] | 1,51 [1,01-2,27] |
| > 0,51-1,02 | 134/121 | 1,41 [0,93-2,13] | 1,41 [0,93-2,12] | 1,45 [0,96-2,27] |
| > 1,02 | 130/130 | 1,65 [1,09-2,48] | 1,64 [1,09-2,47] | 1,67 [1,12-2,56] |
| | | P tendance=0,01 | P tendance=0,01 | P tendance < 0,01 |

* Ajusté à l'âge, rapport tour de taille/tour de hanche, antécédents de diagnostic individuel et précoce de cancer de la prostate, concentration plasmatique en lipides. Remplacement des données manquantes par imputation multiple (équations chaînées, MICE)

4.2.1.3 Limites

Les études de type cas-témoin sont de nature rétrospective. Elles peuvent être affectées par des biais, difficiles à supprimer totalement même en prenant de multiples précautions. Cependant, les procédures employées pour la sélection des cas incidents et des témoins, couplées au taux élevé de participation autant chez les cas que chez les témoins, tout comme celles utilisées pour classer les sujets en fonction de la présence ou absence de la maladie, devraient avoir réduit considérablement les biais éventuels de sélection et de classement sur la maladie.

S'agissant de l'évaluation de l'exposition, la concentration plasmatique en chlordécone est connue pour être un bon reflet de la charge corporelle à un instant donné (Cohn et coll., 1978). Mais cette mesure reflète-t-elle correctement l'exposition passée? Le chlordécone est un polluant persistant dans l'organisme avec des durées de demi-vie variables en fonction de l'organe ou tissu considéré. Dans le sang, cette demi-vie a été estimée à environ 6 mois lorsque l'exposition externe cesse totalement. La mise en évidence, dès 1975, de sols contaminés destinés à des cultures alimentaires susceptibles d'accumuler la molécule (Snegaroff, 1977), suggère que la population générale a pu être contaminée depuis cette période. L'utilisation légale du chlordécone a été interrompue définitivement en 1993, mais la pollution de sols - site primaire de stockage de la molécule à l'origine de la contamination de la chaîne trophique - s'est maintenue jusqu'à nos jours. Les premières mesures visant à

réduire l'exposition de la population ont été prises en 2000 et ne concernaient que l'installation de filtres à charbon pour les eaux de consommation au robinet. Ces mesures, bien qu'indispensables, sont de portée limitée dans la mesure où les niveaux de contamination des eaux de consommation par le chlordécone sont bien plus faibles que ceux présents dans les denrées alimentaires, et contribuent donc faiblement à la charge corporelle. Les arrêtés préfectoraux, mis en place en 2003 mais appliqués efficacement qu'au cours des années suivantes (Beaugendre, 2005), visant à limiter la production de certaines denrées alimentaires (légumes racines) cultivées sur des sols pollués, ont sûrement eu des effets plus conséquents. Mais compte tenu de la période d'inclusion des participants à l'étude (2004-2007), les effets de ces mesures n'ont pu être que relativement modestes. Il est donc vraisemblable, sous l'hypothèse d'un apport constant de denrées alimentaires locales au cours des dernières décennies, que les concentrations plasmatiques en chlordécone mesurées chez les participants reflètent, en moyenne, leur exposition au cours des années précédentes quelles que soient la voie ou les circonstances d'exposition.

Un très grand nombre de pesticides organochlorés ont commencé à être employés vers le milieu du 20^{ème} siècle. La plupart des études épidémiologiques portant sur ces pesticides et le risque de survenue de pathologies tumorales se trouvent confrontés à la difficulté de pouvoir différencier le rôle des expositions au cours de la vie postnatale de celles qui auraient pu se produire lors de la période prénatale. Tenant compte de l'âge des sujets inclus dans l'étude cas-témoins Karuprostata, en 1973, date de première utilisation du chlordécone aux Antilles, le plus jeune avait 14 ans et 95 % des participants plus de 19 ans. Cela permet de relier les associations observées à une exposition postnatale à l'âge adulte et d'écartier toute influence d'une exposition prénatale au cours de la grossesse.

De nombreux organochlorés s'accumulent préférentiellement dans les compartiments graisseux. Toutefois, le chlordécone, étant donnée sa hydrophobicité élevée (estimée par le coefficient de partage eau-octanol, Kow ; $\log Kow=4,51$), s'accumule moins dans les graisses périphériques comparé à d'autres polluants de Kow similaire (voir Annexe 4. Toxicocinétique et toxico-métabolisme). L'homme est moins concerné que la femme par les grands processus mobilisateurs des graisses de stockage, tel que la grossesse ou l'allaitement. Par ailleurs, dans une population où, pour les tranches d'âge considérées dans l'étude, la prévalence de l'obésité est faible aux Antilles (de l'ordre de 11 %), les variations éventuelles de la masse graisseuse (et de ce fait de la répartition du chlordécone dans les tissus) ne devraient pas avoir eu un impact important sur les concentrations plasmatiques observées. Il faut noter également que le cancer de la prostate n'est pas une pathologie qui se caractérise par une perte de poids (seul les cas très avancés de la maladie, voire métastatiques, sont potentiellement concernés par des pertes significatives de poids). Néanmoins, les lipides plasmatiques ont été pris en considération dans les ajustements des modèles statistiques et non pas en les exprimant par rapport à la concentration de lipides dans le sang, cette approche pouvant entraîner des biais (Porta et coll., 2009). L'ensemble de ces caractéristiques réduisent les biais de classement de l'exposition estimée par la mesure de sa concentration dans le sang.

De nombreux facteurs potentiels de confusion ont été considérés (voir méthodes ci-dessus) limitant ainsi les erreurs dans l'estimation des mesures des associations. Une attention particulière a été portée par les auteurs à certains aspects critiques, notamment le biais de confusion représenté par les dépistages précoces individuels du cancer de la prostate¹⁶ antérieurs à celui qui a permis de diagnostiquer un adénocarcinome. Cet aspect a été bien argumenté dans la littérature, en particulier dans les situations où le nombre de cas inclus dans l'étude aurait été moindre sans la présence d'un dépistage (Weiss, 2003a et b; Joffe,

¹⁶ Combinaison du dosage du PSA et du toucher rectal et suivi, le cas échéant par des biopsies prostatiques

2003 ; Adolfsson, 2007). Les études réalisées sur des autopsies ont confirmé l'existence de lésions tumorales prostatiques croissantes avec l'âge, affectant 5 % des hommes avant 30 ans et augmentant avec l'âge pour atteindre 60 % à partir de 80 ans (Rich, 1935 ; Zlotta et coll., 2013 ; Bell et coll., 2015). Ces lésions, dont les pourcentages dépassent largement le risque cumulé de cancer de la prostate (IARC, 2014), sont considérées dans leur grande majorité comme indolentes et propres à l'histoire naturelle de la prostate. C'est ainsi que les hommes qui se font pratiquer régulièrement un dosage de PSA sont plus à même d'avoir un diagnostic d'adénocarcinome sur de telles lésions et qui peuvent ne pas toujours être liées à l'exposition d'intérêt. Un autre aspect important pris en considération est celui de l'obésité. L'obésité estimée par l'indice de masse corporelle n'était pas associée ni avec l'exposition au chlordécone ni au risque de survenue de la maladie. Par contre, l'obésité dite centrale ou abdominale, estimée par le rapport tour de taille/tour de hanche, était inversement associée aux concentrations plasmatiques en chlordécone et positivement associée au risque de survenue de la maladie, et de ce fait prise en compte dans les ajustements.

L'hétérogénéité du risque en fonction des antécédents familiaux de cancer de la prostate pourrait être expliquée par la présence de facteurs de susceptibilité génétiques communs à la maladie et à la sensibilité à l'exposition au chlordécone, mais aussi par des facteurs de risque environnementaux de la maladie partagés par les membres d'une même famille. Une telle interaction avec certains pesticides et le risque de survenue du cancer de la prostate a déjà été rapportée dans la littérature (Alavanja et coll., 2003 ; Mahajan et coll., 2006 ; Lynch et coll., 2009 ; Christensen et coll., 2010).

L'influence d'une période temporaire de résidence dans un pays occidental n'est pas surprenante. Il a été montré que les populations migrantes, notamment asiatiques, vers des pays occidentaux (États-Unis, Australie, Europe), présentent à la génération suivante une incidence du cancer de la prostate fortement augmentée par rapport à celles constatées dans leurs régions d'origine (Hsing et Devesa, 2001). Si l'amélioration de l'accès aux soins et aux procédures de diagnostic peut expliquer de telles variations, l'influence de facteurs environnementaux liés aux modes de vie des pays occidentaux a été également avancée. À partir des années 1960, une forte immigration d'Antillais vers la métropole s'est produite, et certains d'entre eux sont retournés aux Antilles des années plus tard. Dans la population d'étude, près de 27 % des participants (23,9 % chez les témoins et 29,9 % chez les cas) ont déclaré avoir séjourné temporairement en métropole pendant une période supérieure à un an (en moyenne 14 années). Si l'on tient compte de l'âge médian des participants au départ (20 ans) et au retour (34 ans), la majorité des individus est retournée aux Antilles avant la fin des années 1970. Autrement dit, la période de résidence dans un pays occidental de la population d'étude a précédé, pour la grande majorité d'entre eux, le début de l'exposition au chlordécone (à partir de 1973). Dans l'étude cas-témoins Karuprostate, le fait d'avoir résidé temporairement dans un pays occidental a été retrouvé associé à un risque augmenté de survenue du cancer de la prostate en Guadeloupe (OR=1,4 ; IC 95 % [1,2–2,0] ; modèle ajusté sur l'âge, le niveau d'éducation, le lieu de naissance du sujet et des parents et le nombre de dosage de PSA antérieurs) (Multigner et coll., 2009). L'interprétation d'un risque accru chez ceux qui ont résidé dans un pays occidental et ont été exposés au chlordécone est délicate et on ne peut à ce stade que soulever des hypothèses. Parmi ces dernières, on peut évoquer l'influence d'expositions environnementales acquises lors de la période de migration, telles que la co-exposition à d'autres polluants chimiques susceptibles de favoriser la survenue de la maladie et qui agiraient en synergie avec le chlordécone. Cela ne semble pas être le cas pour de nombreuses molécules organochlorées tels que le DDE et les PCBs (Emeville et coll., 2015). Une autre hypothèse concernerait les modifications des comportements alimentaires des populations antillaises à l'occasion de leur séjour dans un pays à mode de vie occidental. D'une alimentation traditionnelle antillaise, riche en poissons,

fruits et légumes racines à faible index glycémique, les populations migrantes se sont vues confrontées à une alimentation dite occidentalisée (*Western diet*). Certains aspects de cette alimentation, à forte teneur en graisses animales et en laitages, ont été associés à un risque accru de survenue de cancer de la prostate (Chan et coll., 2005). L'adoption d'un tel régime à risque, au cours d'une période de migration moyenne de 14 ans, peut avoir perduré au retour aux Antilles et ainsi contribuer à un risque supplémentaire.

D'autre part, le rôle des polymorphismes fonctionnels de la chlordécone réductase pourrait être expliqué par une différence dans la capacité de métabolisation du chlordécone. Les allèles variants expriment une enzyme caractérisée par une plus faible activité catalytique et une plus lente élimination de la molécule de l'organisme, comparé à l'enzyme exprimée par les allèles sauvages (Molowa et coll., 1986 a et b ; Kume et coll., 1999). Il est également intéressant de souligner que la fonction physiologique de la chlordécone réductase est celle de catalyser la transformation de la dihydrotestostérone (la forme biologiquement active de la testostérone) en un androgène bien plus actif, le 5 α -androstane-3 α -17 β diol (Khanna et coll., 1995 ; Penning et coll., 2000). De ce fait, la présence de variants exprimant une enzyme de plus faible activité catalytique pourrait également jouer un rôle dans le métabolisme des androgènes, et de ce fait dans le cancer de la prostate.

4.3 Données toxicologiques et mécanistiques

4.3.1 Études de cancérogenèse chez l'animal

En 1958, la Faculté de Médecine de Virginie réalisa, à la demande de la *Allied Chemical Corporation*, des études de toxicité du chlordécone chez diverses espèces animales. Les résultats de ces études, datés du 1er juillet 1961, ont figuré dans le dossier d'autorisation et d'enregistrement du chlordécone comme pesticide aux États-Unis. Suite aux actions judiciaires entamées dans le cadre de l'exposition des travailleurs de l'usine de Hopewell (voir Annexe), ce dossier fut rendu public et les données publiées (EPA, 1976 ; Jaeger, 1976 ; Larson et coll., 1979). Il a été ainsi rapporté que l'exposition chronique (de 1 à 2 ans) au chlordécone par voie orale (de 0 à 80 ppm dans l'alimentation) chez des rats Albinos (40 mâles et 40 femelles) induisait des lésions hépatiques de type carcinome hépatocellulaire, autant chez les mâles (seuls les animaux exposés à la dose de 25 ppm ont été examinés) que chez les femelles (seuls les animaux exposés aux doses de 10 et 25 ppm ont été examinés), alors qu'aucun des animaux témoins ne présentait de lésions tumorales hépatiques, les différences étant statistiquement significatives. Les animaux exposés présentaient d'autres localisations tumorales, mais leur faible nombre ne permettait pas d'établir une différence statistiquement significative par rapport aux animaux témoins. Tenant compte du taux de mortalité élevé parmi les animaux exposés, nombreux d'entre eux n'ont pu être correctement examinés. Dans un deuxième essai où les rats ont été exposés par voie orale à la dose unique de 1ppm, 2 des 10 mâles et 2 des 13 femelles exposés ont développé des lésions tumorales hépatiques (carcinomes) alors qu'aucun des témoins (14 mâles et 17 femelles) ne développa de quelconque lésion tumorale ; cependant le seuil de signification statistique ($\alpha < 5\%$) n'était pas atteint.

Le *National Cancer Institute (Carcinogenesis Program, Division of Cancer Cause and Prevention)* (NTP 1976) entreprit par la suite une étude détaillée de cancérogenèse chez le rat Osborn-Mendel (50 mâles et 50 femelles) et la souris B6C3F1 (50 mâles et 50 femelles), menée sur une période de 80 semaines, à deux doses dans l'alimentation (à 8 et 24 ppm pour les rats mâles, 18 et 26 ppm pour les rats femelles, 20 et 23 ppm pour les souris mâles et 20 et 40 ppm pour les souris femelles) (NTP, 1976 ; Reuber, 1978 et 1979). La survenue de carcinomes

hépatocellulaires a été retrouvée plus élevée, de manière statistiquement significative, chez les rats aux doses les plus élevées et chez les souris à l'ensemble des doses et quel que soit le sexe de l'animal. Cependant, la fréquence d'hépatocarcinomes a été retrouvée plus élevée chez les rats femelles que les mâles et l'inverse chez la souris. D'autres tumeurs ont été signalées chez les animaux traités, mais leur faible nombre n'a pas permis d'établir une différence significative avec les animaux témoins, lesquels par ailleurs n'ont développé aucune tumeur.

Malgré des imprécisions sur les expérimentations dont les protocoles à l'époque ne correspondaient pas aux recommandations actuelles, ces travaux réalisés chez des rongeurs ont servi en grande partie de support à l'évaluation et aux propositions de classement de la cancérogénicité par diverses institutions.

4.3.2. Genotoxicité et mutagenèse

Les études *in vivo* et *in vitro* suggèrent que le chlordécone n'est ni mutagène ni génotoxique. Les essais *in vitro* à court terme (mutations géniques) chez *Salmonella typhimurium* ou *Escherichia coli* (Schoeny et coll., 1979 ; Probst et coll., 1981 ; Mortelmans et coll., 1986) se sont avérés négatifs. Le chlordécone alcool, principal métabolite du chlordécone chez certaines espèces dont l'Homme, n'est pas mutagène chez *S. typhimurium* (Mortelmans et coll., 1986). Le chlordécone a également donné des résultats négatifs lorsqu'il a été testé sur la synthèse d'ADN non programmée dans des cultures primaires d'hépatocytes de rats adultes (Probst et coll., 1981; Williams, 1980). L'activité clastogène (aberration de la structure chromosomique) du chlordécone a été étudiée sur des cellules d'ovaire de hamster chinois aboutissant à des observations contradictoires. Bale (1983) a signalé que le traitement à des doses de 2, 4 ou 6 µg/mL produisait des ruptures de chromosomes, des ruptures de chromatides, des chromosomes dicentriques et des échanges chromosomiques. A l'inverse, Galloway et coll. (1987), en utilisant des doses plus élevées (10 à 20 µg/L sans activation métabolique; 5 à 15 µg/L après activation métabolique (fraction S9 provenant de foie de rat induit par l'Arochlor 1254) n'ont observé aucune augmentation de morphologie chromosomique anormale. L'effet clastogène potentiel du chlordécone n'a pas été retrouvé sur les cellules germinales mâles de rat dans un essai létal dominant à des doses de 3,6 ou 11,4 mg/kg pc/jour par voie orale pendant 5 jours consécutifs (Simon et coll., 1986 et 1978). *Le National Toxicology Program* (NTP, 1976) mentionne cependant que des tests cytogénétiques basés sur des échanges entre chromatides sœurs et de mutation génique *in vitro* sur cellules de lymphomes de souris se sont avérés positifs. En conclusion, malgré des résultats contradictoires, un effet clastogène est suggéré.

4.3.3. Mécanismes de cancérogenèse

Maslansky et Williams (1981) ont suggéré que le potentiel tumoral des pesticides organochlorés, en absence de génotoxicité, reflète un mécanisme épigénétique, impliquant probablement un effet promotionnel résultant d'une perturbation des communications intercellulaires. Des études *in vivo* ont montré que le chlordécone agit principalement comme promoteur tumoral plutôt que comme initiateur (Sirica et coll., 1989). De la diéthylnitrosamine a été administrée par voie orale à des rats *Sprague-Dawley* partiellement hépatectomisés, suivie de deux doses sous-cutanées de 0,86 ou 2,6 mg/kg p.c./jour de chlordécone pendant 27 semaines. La dose plus élevée a entraîné des nodules hépatiques hyperplasiques chez sept des huit mâles initiés et des carcinomes hépatocellulaires chez cinq des six femelles initiées. Aucune activité d'initiation tumorale n'a été observée avec une dose orale unique de 30 mg/kg p.c. de chlordécone après hépatectomie et suivie d'une promotion par du phénobarbital, qui est un promoteur de cancérogenèse bien connu. Cette capacité du

chlordécone à agir comme promoteur tumoral, tout comme à favoriser la progression et l'invasion tumorale est confortée par un ensemble d'autres observations :

a) *Inhibition des communications intercellulaires.* Le chlordécone inhibe les jonctions lacunaires des cellules CHO (V79 d'ovaires d'hamsters chinois) (Tsushimo et coll., 1982) mais aussi des cellules mésenchymateuses palatines embryonnaires (Caldwell et Loch-Caruso, 1992). La perte de leur fonction est fréquemment induite par des promoteurs tumoraux.

b) *Inhibition des jonctions adhérentes.* Le chlordécone perturbe les jonctions adhérentes de cellules épithéliales mammaires humaines en diminuant les taux de protéines transmembranaire de E-cadhérine et sous-membranaire de β -caténine impliquées dans l'adhésion cellulaire (Starcevic et coll., 2001), un phénomène observé dans différents types de cancer, notamment les formes agressives (et précisément pour la prostate) (De Marzo et coll., 1999).

c) *Induction enzymatique* des cytochromes P450, CYP3 (A4) et 2B (1,2,6) hépatocytaires (Mehendale et coll., 1977, Kocarek et coll., 1991 et 1994), tout en transactivant le récepteur nucléaire PXR (Lemaire et coll., 2004 ; Lee et coll., 2008). L'induction des CYP2B et CYP3A est une propriété du phénobarbital. Les effets du phénobarbital sont pléiotropiques et les mécanismes de promotion sont complexes, mais conduisent à la prolifération du réticulum endoplasmique aboutissant à une hyperplasie et une hépatomégalie comme cela est le cas également du chlordécone suggérant que ces deux composés partagent des modes d'action commun.

d) *Augmentation de l'activité de l'ornithine décarboxylase (ODC)* dans le foie de rats exposés au chlordécone par voie orale (Kitchin et Brown, 1989). L'ODC catalyse la conversion d'ornithine en putrescine, première étape limitante dans la synthèse des polyamines (spermine et spermidine). Les polyamines sont requises pour la croissance et la multiplication des cellules. Elles interviennent dans le contrôle et la fidélité de l'expression génétique (car chargées positivement et interagissant avec l'ADN) et jouent donc un rôle clé pendant la cancérogenèse prostatique (Shukla-Dave et coll., 2016). L'augmentation de sa production ou de son activité est donc parfaitement cohérente avec la promotion tumorale, d'autant que le génome des tumeurs est fréquemment instable.

e) *Inhibition de plusieurs activités ATPases*, notamment Na^+/K^+ , Mg^{2+} et Ca^{2+} , mitochondriales et membranaires (plasmiques) dans de multiples tissus, notamment hépatiques, cérébraux (synaptosomes) et cardiaques (Desaiah et coll., 1977 ; Folmar, 1978 ; Desaiah, 1980 ; Desaiah et coll., 1980 ; Curtis et Mehendale, 1981 ; Curtis, 1988 ; Jinna et coll., 1989). L'inhibition des ATPases mitochondriales par le chlordécone serait susceptible de promouvoir la glycolyse anaérobie et la production d'espèces réactives de l'oxygène (ERO ou en anglais *Reactive Oxygen Species*, ROS), ce qui favoriserait à son tour la prolifération et la survie cellulaire (Sanchez-Arago et coll., 2013).

f) *Perturbation de la distribution de Ca^{2+} intracellulaire* participant à l'effet neurotoxique du chlordécone (Hoskins et Ho, 1982 ; Komulainen et Bondy, 1987 ; Inoue et coll., 1990). Les auteurs mentionnent que les niveaux de calcium peuvent augmenter dans certains organites comme la mitochondrie ou le noyau, tout en diminuant dans le cytoplasme. Ils relèvent également des modifications de la distribution entre compartiments intra- et extracellulaires. Par extension, il est donc possible que la distribution de Ca^{2+} dans d'autres tissus soit aussi perturbée par le chlordécone, favorisant certaines voies de signalisation impliquées dans la prolifération cellulaire comme celles des protéines kinases C (PKC).

g) *Perturbation du métabolisme mitochondrial.* L'exposition au chlordécone de cellules tumorales lymphoïdes découple la phosphorylation oxydative mitochondriale et diminue la taille du pool de calcium échangeable mitochondrial, tout en augmentant la constante de

vitesse d'efflux de cet organite (Carmines et coll., 1979). Le transport du calcium dans des mitochondries isolées de cerveau de rat est inhibé, *in vivo* et *in vitro*, par le chlordécone (End et coll., 1979). Le métabolisme mitochondrial est primordial pour les cellules tumorales. Cependant, les différentes altérations énergétiques, glycolytiques ou oxydatives, dépendront en partie du stade de développement des cellules subissant une transformation tumorale (Wallace, 2012).

h) *Stimulation de l'activité des protéines kinases C (PKC)*. Les travaux de Rotenberg et coll. (1991) montrent que le chlordécone stimule l'activité PKC en l'absence de Ca^{2+} . L'une des conséquences de cette stimulation est l'augmentation d'expression de l'ornithine décarboxylase (voir plus haut). La stimulation de la PKC intervient également dans la signalisation favorisant la progression tumorale de la prostate (Shiota et coll., 2014 ; Garg et coll., 2017 ; Shiota et coll., 2017).

i) *Propriétés hormonales*. Le chlordécone présente des propriétés œstrogéno-mimétiques : agonistes vis-à-vis de l'ER α , et antagonistes vis-à-vis de l'ER β (ER : Récepteur des œstrogènes) (Palmiter et Mulvihill, 1978 ; Hammond et coll., 1979 ; Kocarek et coll., 1994 ; Lemaire et coll., 2006). L'ER α est connu pour être impliqué dans les effets indésirables des œstrogènes, tels que la prolifération cellulaire et l'inflammation, tandis que l'ER β exerce des actions opposées et bénéfiques tels que des effets antiprolifératifs, pro-apoptotiques, anti-inflammatoires et donc potentiellement anticancérigènes (Ellem et Risdbridger, 2009). La prostate humaine exprime ces deux récepteurs, l'ER α s'exprimant préférentiellement dans les cellules du stroma et l'ER β dans les cellules épithéliales (Schulze et Claus, 1990 ; Enmark et coll., 1997). L'action combinée des effets agonistes du chlordécone sur les ER α et des effets antagonistes sur les ER β pourrait entraîner un déséquilibre, favorisant la prolifération cellulaire (Bonkhoff et Berges, 2009 ; Bonkhoff, 2018). Une étude réalisée chez un poisson cyprinidé de Chine (*Gobiocypris rarus*) indique une induction par le chlordécone du mRNA de ER α mais aucune action sur ER β et sur le récepteur aux androgènes (AR) pour les gonades males (Yang et coll., 2016). L'augmentation du ratio E2/T est observée avec toutes les conséquences potentielles évoquées plus haut (cancérogenèse, agressivité des cellules tumorales...) et pourrait être reliée à l'activité agoniste du chlordécone sur le CYP19A (aromatase, une enzyme qui convertit les androgènes en œstrogènes), une interaction retrouvée en analyse de « *docking* » ligand-récepteur.

De plus, chez la souris, le chlordécone interagit de manière indirecte avec les voies de signalisation œstrogéniques. Il induit l'expression dans le tissu utérin murin de Bip, une protéine induite de manière spécifique par l'œstradiol (Ray et coll., 2007). Cette induction facilite la liaison de Bip à l'ER α , permettant de contrôler l'expression de gènes ER α -dépendants. Cela suggère que des protéines comme Bip pourraient agir comme amplificateurs des propriétés œstrogéniques de molécules ayant une faible affinité pour ER. Le chlordécone active également l'expression du gène œstrogéno-sensible de la lactoferrine chez une souris pour laquelle ER α a été inactivé (Das et coll., 1997 et 1998), un effet qui n'est pas inhibé par les antagonistes habituels de l'ER α . Il se lie et active également le récepteur membranaire aux estrogènes GPR-30 (Thomas et Dong, 2006). Une étude *in vitro* a par ailleurs montré que le chlordécone inhibe l'activité de l'aromatase de cellules embryonnaires en culture et de fractions microsomiales d'extraits placentaires ou de l'enzyme purifiée (Benachour et coll., 2007).

Concernant les activités hormonales autres que celle des œstrogènes, le chlordécone présente une faible affinité *in vitro* pour le récepteur aux androgènes (Okubo et coll., 2004). Sur des extraits cytosoliques de prostate ventrale de rat, le chlordécone présente également une très faible capacité à déplacer la liaison de l'androgène synthétique IR1881 au récepteur aux androgènes (Kelce et coll., 1995). Le chlordécone présente une activité androgénique sur des

cellules PC-3 transfectées exprimant le récepteur humain aux androgènes ; le chlordécone seul n'a aucun effet, mais il inhibe partiellement l'activation générée par la liaison de la dihydrotestostérone (Schrader et Cooke, 2000). Le chlordécone présente également des propriétés de type progestagène (Das et coll., 1998 et 1999) en interagissant avec le récepteur à la progestérone (récepteur humain recombinant) (Scippo et coll., 2009) et en inhibant la liaison de la progestine R5020 (agoniste du récepteur A de la progestérone) (Vonier et coll., 1996). Finalement, comme mentionné précédemment, le chlordécone active également le « *Pregnane X Receptor* » (PXR) (Lee et coll., 2008) ce qui pourrait avoir des conséquences indirectes sur les concentrations circulantes de certaines hormones métabolisées par les cibles géniques de ce récepteur (CYP2 et 3).

j) *Propriétés pro-angiogéniques.* Le chlordécone, *in vivo* et *in vitro*, augmente la prolifération de cellules endothéliales (Clere et coll., 2012). Cet effet est aboli en éteignant l'expression de ER α et implique la voie ER α /Nox2/O₂ mitochondriale. Récemment, Alabed Alibrahim et coll. (2019) ont montré que l'exposition au chlordécone par voie orale (1,7 μ g/kg pc/j pendant 8 semaines) chez des souris Nude xénogreffées avec des cellules tumorales humaines de la prostate (PC3), induit une augmentation de la taille des tumeurs prostatiques. L'immunomarquage à l'aide du marqueur endothélial CD31 a révélé une augmentation de la néovascularisation tumorale. Il est à noter que la concentration plasmatique après 8 semaines d'exposition était en moyenne de 26,3 μ g/L et que l'effet pro-angiogénique était fortement diminué en cas d'exposition à des dérivés déchlorés du chlordécone.

k) *Augmentation de l'expression du récepteur CXCR4 et de la protéine d'adhésion VCAM-1* (Wang et coll., 2007). Ces protéines interviennent dans la signalisation du microenvironnement cellulaire impliqué dans la progression tumorale et métastatique (Sun et coll., 2010 ; Schlesinger et Bendas, 2015) y compris des tumeurs prostatiques (Tai et coll., 2014 ; Taichman et coll., 2002).

Une communication à congrès, n'ayant pas encore fait l'objet d'une publication dans une revue à comité de lecture, rapporte des effets épigénétiques transgénérationnels observés sur la prostate murine après exposition gestationnelle au chlordécone (Legoff et coll., 2018 ; Lebosq et coll., 2018). Des souris gestantes ont été exposées par voie orale au chlordécone à des doses équivalentes à la NOAEL dans cette espèce (100 μ g/kg pc/j). Les auteurs ont observé des modifications histologiques au niveau de l'épithélium prostatique (pluristratification) chez les générations F1 et F3. Une analyse transcriptomique des prostatites réalisées sur les mâles F3 a montré une expression différentielle de 160 gènes, dont certains (Upk1a, Sprr1a, Hoxa7) sont connus pour être impliqués dans des processus tumoraux. Une analyse épigénomique de la marque épigénétique H3K4me3 dans le tissu prostatique des souris F1 a identifié des modifications de cette marque à proximité de régions enrichies en gènes impliqués dans des processus tumoraux tels que E2f3, Ccnd1, tacstd2n, Fut4 et Hox11a.

En conclusion, plusieurs mécanismes d'action du chlordécone au niveau intracellulaire sont à souligner, notamment dans un contexte de promotion ou de progression tumorale. Parmi ces mécanismes d'action, le blocage de nombreuses ATPases (dont celles impliquées dans la production d'ATP au niveau de la chaîne respiratoire) pourrait favoriser l'agressivité des tumeurs en favorisant une glycolyse anaérobie ainsi que la production d'ERO stimulant des voies de signalisation prolifératives. Il apparaît par ailleurs que les perturbations de la distribution du Ca²⁺ pourraient jouer un rôle significatif. En effet, la mitochondrie est un réservoir important de Ca²⁺ intracellulaire et il apparaît là encore que le blocage des ATPases calciques par le chlordécone pourrait perturber sa distribution intracellulaire, favorisant l'activation de la protéine kinase C. Le Ca²⁺ se concentre aussi dans le noyau, ce qui pourrait

contribuer à l'activité de cette famille de kinases dans cet organite. Une des conséquences de cette activation pourrait être la stimulation de l'expression/activité de l'ornithine décarboxylase, une enzyme stabilisant l'ADN par la production de polyamines notamment au cours de sa synthèse, au moment de la division cellulaire. Outre les effets du chlordécone sur la promotion ou progression tumorale, nombre des événements rapportés interviennent dans la communication et jonction intercellulaires, tout comme dans la signalisation, notamment hormonale, du microenvironnement impliqué dans la progression tumorale et métastatique, y compris des tumeurs prostatiques.

4.3.4 Classements du chlordécone dans les substances cancérigènes

Sur la base des études existantes, plusieurs organismes se sont prononcés sur le potentiel cancérigène du chlordécone.

Le Centre International de la Recherche sur le Cancer (CIRC) a établi en 1979 qu'« il existe des preuves suffisantes pour considérer que le chlordécone est cancérigène chez la souris et le rat. En l'absence de données adéquates chez l'Homme, il est raisonnable, à des fins pratiques, de considérer le chlordécone comme s'il présentait un risque cancérigène pour l'Homme »¹⁷ (IARC, 1979). Son classement dans la catégorie 2B (peut-être cancérigène pour l'Homme) est intervenu en 1987¹⁸ sur des critères qui ne correspondent plus à ceux actuellement en vigueur. Depuis, aucune actualisation n'a été faite par le CIRC.

Aux États-Unis et dès 1981, le *National Toxicology Program*, qui dépend du Département de la Santé et des Services Sociaux des États-Unis (US-HHS) (deuxième rapport annuel n°PB8222980) a considéré le chlordécone, comme « pouvant être raisonnablement anticipé cancérigène pour l'Homme »¹⁹ puis l'US-EPA comme « susceptible d'être cancérigène pour l'homme »²⁰. L'ATSDR (*Agency for Toxic Substances and Disease Registry*), qui dépend également de l'US-HHS, procède actuellement à l'actualisation du profil toxicologique du chlordécone²¹.

Le chlordécone est considéré comme agent cancérigène et classé en catégorie 2 (cancérigène possible) de la classification CMR de l'Union européenne relative aux substances préoccupantes.

4.4 Discussion

Le cancer est une maladie plurifactorielle et particulièrement complexe. Il ne fait aucun doute qu'elle résulte de la combinaison de facteurs génétiques de prédisposition et de facteurs environnementaux conduisant à la transformation maligne des cellules, sans pour autant écarter le rôle éventuel (et très débattu) de mutations aléatoires (Tomasetti et coll., 2017). Dans ces conditions, il est difficile d'attribuer une ou plusieurs causes à un cancer dans une relation univoque, le terme de causalité étant par ailleurs soumis à de multiples interprétations, y compris philosophiques et sociologiques. S'agissant des approches épidémiologiques, notamment dans le domaine du cancer, on parle de manière plus pragmatique de facteurs de risques. La validité interne et la validité externe des études leur

¹⁷ There is sufficient evidence that chlordecone is carcinogenic in mice and rats. In the absence of adequate data in humans, it is reasonable, for practical purposes, to regard chlordecone as if it presented a carcinogenic risk to humans.

¹⁸ Possibly carcinogenic to humans

¹⁹ Reasonably anticipated to be a human carcinogen

²⁰ Likely to be carcinogenic to humans

²¹ <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp66.pdf> (consulté le 28 février 2019)

confèrent du sens. La plausibilité biologique des facteurs de risque identifiés par les études épidémiologiques permet, lorsqu'elle est bien documentée, d'apporter des arguments en faveur d'une interprétation causale des associations.

L'Expertise collective de 2013 n'a pu signaler qu'une seule matière active pour laquelle elle a estimé qu'un lien de causalité était établi entre une exposition aux pesticides et un effet sur la santé. Il s'agit du dibromochloropropane, un fumigant nématocide employé dans des cultures tropicales, notamment banane et ananas, et la survenue d'infertilité masculine en portant atteinte, de manière irréversible, à la production de spermatozoïdes. Cette même expertise, sur la base des connaissances scientifiques disponibles, n'a pas pu constater de relation de causalité entre l'exposition à un pesticide donné et la survenue d'une quelconque autre pathologie, notamment tumorale.

Dans le cas de l'étude cas-témoins Karuprostate, l'exposition au chlordécone a été proposée comme étant un facteur de risque, car elle est associée à une probabilité plus élevée de survenue d'un cancer de la prostate en Guadeloupe. Cette notion d'association, strictement statistique, n'établit pas d'office une relation causale. Pour autant, il est légitime, dans le cadre des études épidémiologiques, d'organiser les faits empiriques et de leur donner du sens. Une telle approche relève davantage du jugement que de la démonstration. C'est ainsi que Bradford Hill a proposé divers arguments pouvant servir de base à ce jugement (Bradford Hill, 1965 ; voir également l'Expertise collective Inserm, Approche méthodologique du lien avec l'environnement, 2005).

Tout en tenant compte des limites évoquées précédemment sur l'étude cas-témoins Karuprostate, quels arguments plaident en faveur d'une relation causale ?

- Les associations retrouvées sont statistiquement significatives, mais leur amplitude reste relativement modeste, de l'ordre du doublement de risque, comme cela est souvent attendu pour des expositions environnementales.
- La présence d'un gradient biologique (dose-réponse) entre l'intensité de l'exposition, quels que soient l'indicateur d'exposition utilisé ou les facteurs d'interaction explorés, confère une cohérence interne à l'étude.
- Le CIRC, dans le préambule de ses monographies d'évaluation du risque cancérigène chez l'Homme, considère qu'une durée d'exposition de 20 ans est fréquemment nécessaire avant l'apparition clinique d'un cancer. Ce critère est rempli dans le cas présent, où la durée d'exposition médiane au chlordécone de la population d'étude a été estimée à 30 ans.
- L'augmentation de risque retrouvée chez les porteurs d'allèles variants de la chlordécone réductase est, bien que non statistiquement significative, cohérente avec la réduction de la capacité de métabolisation et d'élimination de la molécule entraînée par ces variants.
- Des études portant sur au moins deux espèces animales (rats et souris) ont montré que l'exposition au chlordécone peut induire des hépatocarcinomes.
- Des études relatives aux mécanismes de cancérogénèses et aux modes d'actions moléculaires et cellulaires du chlordécone soutiennent son rôle comme promoteur tumoral, mais aussi sa capacité à intervenir dans la signalisation du microenvironnement tumoral, y compris celui de la prostate.
- La reproductibilité des observations est un élément majeur. L'étude cas-témoins Karuprostate est la seule étude publiée à ce jour ayant investigué l'association éventuelle entre l'exposition au chlordécone et le risque de survenue du cancer de la prostate. Cela n'est guère surprenant car son utilisation a été restreinte à certains territoires (Porto Rico, Antilles françaises, certains pays d'Amérique centrale, du sud-ouest asiatique et des anciennes colonies françaises), pendant un nombre limité d'années et avant 1975 (date d'arrêt de la

production du chlordécone sous la formulation Képone®). Même aux États-Unis, où l'État de Virginie a été confronté aux conséquences de l'accident industriel de l'usine de production du chlordécone de Hopewell en 1975, entraînant l'exposition des travailleurs et la contamination environnementale des milieux aquatiques, aucune étude n'a été réalisée à ce jour concernant la survenue de pathologies tumorales. Toutefois, on peut faire l'analogie suivante : on constate que parmi la famille des insecticides organochlorés (famille à laquelle le chlordécone appartient), plusieurs matières actives ont fait l'objet d'évaluations institutionnelles²² et ont été considérés comme cancérigènes probables ou possibles pour l'Homme (aldrine, DDT, dieldrine, hexachlorocyclohexane (mélanges d'isomères ; isomère γ /lindane), pentachlorophenol, heptachlore, mirex, toxaphene).

RÉFÉRENCES

- Adolfsson J. Commentary: on the incidence of histological prostate cancer and the probable diagnosis of cases with tumours too small to produce symptoms or to attract attention on physical examination--the findings of Dr Arnold Rice Rich. *Int J Epidemiol* 2007 ; 36 : 285-7.
- Alabed Alibrahim E, Legeay S, Billat P-A, *et al.* In vivo comparison of the proangiogenic properties of chlordecone and three of its dechlorinated derivatives formed by in situ chemical reduction. *Environ Sci Pollut Res Int* ; 2019.
- Alavanja MCR, Samanic C, Dosemeci M, *et al.* Use of agricultural pesticides and prostate cancer risk in the Agricultural Health Study cohort. *Am J Epidemiol* 2003 ; 157 : 800-14.
- ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry). Toxicological profile for mirex and chlordécone. US Department of health and human services, 1995 ; 362p.
- Bale SS. Cytological effects of kepone on Chinese hamster cells. *J Hered* 1983 ; 74 : 123-4.
- Beaugendre J, Edmond-Mariette P, Le Guen J, *et al.* Rapport d'information par la commission des affaires économiques, de l'environnement et du territoire sur l'utilisation du chlordécone et des autres pesticides dans l'agriculture martiniquaise et guadeloupéenne. Paris : Assemblée Nationale, 2005.
- Bell KJL, Del Mar C, Wright G, *et al.* Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. *Int J Cancer* 2015 ; 137 : 1749-57.
- Benachour N, Moslemi S, Sipahutar H, *et al.* Cytotoxic effects and aromatase inhibition by xenobiotic endocrine disrupters alone and in combination. *Toxicol Appl Pharmacol* 2007 ; 222 : 129-40.
- Ben-Shlomo Y, Evans S, Ibrahim F, *et al.* The risk of prostate cancer amongst black men in the United Kingdom: the PROCESS cohort study. *Eur Urol* 2008 ; 53 : 99-105.
- Bonkhoff H. Estrogen receptor signaling in prostate cancer: Implications for carcinogenesis and tumor progression. *Prostate* 2018 ; 78 : 2-10.
- Bonkhoff H, Berges R. The evolving role of oestrogens and their receptors in the development and progression of prostate cancer. *Eur Urol* 2009 ; 55 : 533-42.
- Brureau L, Emeville E, Multigner L, *et al.* Predictors of biochemical recurrence after radical prostatectomy in an Afro-Caribbean population in Guadeloupe (French West Indies). *Prog Urol* 2018 ; 28 : 442-49.
- Brureau L, Multigner L, Wallois A, *et al.* Cancer de la prostate en Guadeloupe : incidence, mortalité, caractéristiques cliniques et anatomopathologiques. *Bull Cancer* 2009 ; 96 : 165-70.
- Caldwell V, Loch-Carusio R. Chlordecone rapidly and reversibly inhibits gapjunctional communication in human embryonic palatal mesenchyme cells. *In Vitro Toxicol.* 1992 ; 5(2) : 113-22.
- Carmines EL, Carchman RA, Borzelleca JF. Kepone: cellular sites of action. *Toxicol Appl Pharmacol* 1979 ; 49 : 543-50.
- Chan JM, Gann PH, Giovannucci EL. Role of diet in prostate cancer development and progression. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 8152-60.
- Christensen CH, Platz EA, Andreotti G, *et al.* Coumaphos exposure and incident cancer among male participants in the Agricultural Health Study (AHS). *Environ Health Perspect* 2010 ; 118 : 92-6.

²² CIRC, NTP, US-EPA, UE (CMR)

- Clere N, Lauret E, Malthiery Y, *et al.* Estrogen receptor alpha as a key target of organochlorines to promote angiogenesis. *Angiogenesis* 2012 ; 15 : 745-60.
- Cohn WJ, Boylan JJ, Blanke RV, *et al.* Treatment of chlordecone (Kepone) toxicity with cholestyramine. Results of a controlled clinical trial. *N Engl J Med* 1978 ; 298 : 243-48.
- Curtis LR. Chlordecone is a potent in vitro inhibitor of oligomycin-insensitive Mg²⁺ -ATPase of rat bile canaliculi-enriched fraction. *J Biochem Toxicol* 1988 ; 3 : 321-28.
- Curtis LR, Mehendale HM. Hepatobiliary dysfunction and inhibition of adenosine triphosphatase activity in bile canaliculi-enriched fractions following in vivo mirex, photomirex, and chlordecone exposures. *Toxicol Appl Pharmacol* 1981 ; 61 : 429-40.
- Cussenot O, Azzouzi AR, Nicolaiew N, *et al.* Combination of polymorphisms from genes related to estrogen metabolism and risk of prostate cancers: the hidden face of estrogens. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 3596-602.
- Das SK, Tan J, Johnson DC, *et al.* Differential spatiotemporal regulation of lactoferrin and progesterone receptor genes in the mouse uterus by primary estrogen, catechol estrogen, and xenoestrogen. *Endocrinology* 1998 ; 139 : 2905-15.
- Das SK, Taylor JA, Korach KS, *et al.* Estrogenic responses in estrogen receptor-alpha deficient mice reveal a distinct estrogen signaling pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997 ; 94 : 12786-91.
- Das S, Thomas P. Pesticides interfere with the nongenomic action of a progestogen on meiotic maturation by binding to its plasma membrane receptor on fish oocytes. *Endocrinology* 1999 ; 140 : 1953-6.
- Deloumeaux J, Bhakkan-Mambir B, Peruvien J, Hierso R, Kouyate S, Cariou M, Billot-Grasset A, Chatignoux É. *Estimations régionales et départementales d'incidence et de mortalité par cancers en France, 2007-2016. Guadeloupe.* Santé publique France. Saint-Maurice, 2019 : 106 p.
- Desaiah D. Comparative effects of chlordecone and mirex on rat cardiac ATPases and binding of 3H-catecholamines. *J Environ Pathol Toxicol* 1980 ; 4 : 237-48.
- Desaiah D, Gilliland T, Ho IK, *et al.* Inhibition of mouse brain synaptosomal ATPases and ouabain binding by chlordecone. *Toxicol Lett* 1980 ; 6 : 275-85.
- Desaiah D, Ho IK, Mehendale HM. Inhibition of mitochondrial Mg²⁺ ATPase activity in isolated perfused rat liver by kepone. *Biochem Pharmacol* 1977 ; 26 : 1155-59.
- Dieye M, Banydeen R, Macni J, *et al.* Geographic variations and temporal trends in prostate cancer in Martinique over a 25-year period. *BMC Res Notes* 2014 ; 7 : 262.
- Ellem SJ, Risbridger GP. The dual, opposing roles of estrogen in the prostate. *Ann N Y Acad Sci* 2009 ; 1155 : 174-86.
- Emeville E, Giusti A, Coumoul X, *et al.* Associations of plasma concentrations of dichlorodiphenyldichloroethylene and polychlorinated biphenyls with prostate cancer: a case-control study in Guadeloupe (French West Indies). *Environ Health Perspect* 2015 ; 123 : 317-23.
- End DW, Carchman RA, Ameen R, *et al.* Inhibition of rat brain mitochondrial calcium transport by chlordecone. *Toxicol Appl Pharmacol* 1979 ; 51 : 189-96.
- Enmark E, Pelto-Huikko M, Grandien K, *et al.* Human estrogen receptor beta-gene structure, chromosomal localization, and expression pattern. *J Clin Endocrinol Metab* 1997 ; 82 : 4258-65.
- Faroon O, Kueberuwa S, Smith L, *et al.* ATSDR evaluation of health effects of chemicals. II. Mirex and chlordecone: health effects, toxicokinetics, human exposure, and environmental fate. *Toxicol Ind Health* 1995 ; 11 : 1-203.
- Folmar LC. In vitro inhibition of rat brain ATPase pNPPase, and ATP-32Pi exchange by chlorinated-diphenyl ethanes and cyclodiene insecticides. *Bull Environ Contam Toxicol* 1978 ; 19 : 481-88.
- Forman D, Bray F, Brewster DH, Gombe Mbalawa C, Kohler B, Piñeros M, *et al.* *CI5: Cancer incidence in five continents.* Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2013.
- Galloway SM, Armstrong MJ, Reuben C, *et al.* Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in Chinese hamster ovary cells: evaluations of 108 chemicals. *Environ Mol Mutagen* 1987 ; 10 Suppl 10 : 1-175.
- Garg R, Blando JM, Perez CJ, *et al.* Protein Kinase C Epsilon Cooperates with PTEN Loss for Prostate Tumorigenesis through the CXCL13-CXCR5 Pathway. *Cell Rep* 2017 ; 19 : 375-88.
- Hammond B, Katzenellenbogen BS, Krauthammer N, *et al.* Estrogenic activity of the insecticide chlordecone (Kepone) and interaction with uterine estrogen receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1979 ; 76 : 6641-5.

- Hill AB. THE ENVIRONMENT AND DISEASE: ASSOCIATION OR CAUSATION? *Proc R Soc Med* 1965 ; 58 : 295-300.
- Hoskins B, Ho IK. Chlordecone-induced alterations in content and subcellular distribution of calcium in mouse brain. *J Toxicol Environ Health A* 1982 ; 9 : 535-44.
- Hsing AW, Devesa SS. Trends and patterns of prostate cancer: what do they suggest? *Epidemiol Rev* 2001 ; 23 : 3-13.
- IARC. *Some halogenated hydrocarbons: Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans*. Lyon (FR) : International Agency for Research on Cancer, 1979.
- Inoue K, Nakazawa K, Obama T, *et al.* Chlordecone inhibits three types of ion channels in a neural cell line. *Pharmacol Toxicol* 1990 ; 67 : 444-46.
- Inserm. *Cancer : Approche méthodologique du lien avec l'environnement*. Collection *Expertise Collective*. Paris : Éditions Inserm, 2005 : 92 p.
- Jaeger RJ. Kepone chronology. *Science* 1976 ; 193 : 94-96.
- Jinna RR, Uzodinma JE, Desai D. Age-related changes in rat brain ATPases during treatment with chlordecone. *J Toxicol Environ Health A* 1989 ; 27 : 199-208.
- Joachim-Contaret C, Véronique-Baudin J, Macni J, Ulric-Gervaise S, Cariou M, Billot-Grasset A, Chatignoux É. *Estimations régionales et départementales d'incidence et de mortalité par cancers en France, 2007-2016. Martinique*. Santé publique France, Saint-Maurice : 2019 : 106 p.
- Joffe MM. Invited commentary: screening as a nuisance variable in cancer epidemiology: methodological considerations. *Am J Epidemiol* 2003 ; 157 : 962-64.
- Kelce WR, Stone CR, Laws SC, *et al.* Persistent DDT metabolite p,p'-DDE is a potent androgen receptor antagonist. *Nature* 1995 ; 375 : 581-85.
- Khanna M, Qin KN, Wang RW, *et al.* Substrate specificity, gene structure, and tissue-specific distribution of multiple human 3 alpha-hydroxysteroid dehydrogenases. *J Biol Chem* 1995 ; 270 : 20162-68.
- Kitchin KT, Brown JL. Biochemical studies of promoters of carcinogenesis in rat liver. *Teratog Carcinog Mutagen* 1989 ; 9 : 273-85.
- Kocarek TA, Schuetz EG, Guzelian PS. Selective induction of cytochrome P450e by kepone (chlordecone) in primary cultures of adult rat hepatocytes. *Mol Pharmacol* 1991 ; 40 : 203-10.
- Kocarek TA, Schuetz EG, Guzelian PS. Regulation of cytochrome P450 2B1/2 mRNAs by Kepone (chlordecone) and potent estrogens in primary cultures of adult rat hepatocytes on Matrigel. *Toxicol Lett* 1994 ; 71 : 183-96.
- Komulainen H, Bondy SC. Modulation of levels of free calcium within synaptosomes by organochlorine insecticides. *J Pharmacol Exp Ther* 1987 ; 241 : 575-81.
- Kume T, Iwasa H, Shiraiishi H, *et al.* Characterization of a novel variant (S145C/L311V) of 3alpha-hydroxysteroid/dihydrodiol dehydrogenase in human liver. *Pharmacogenetics* 1999 ; 9 : 763-71.
- Larson PS, Egle JL, Hennigar GR, *et al.* Acute, subchronic, and chronic toxicity of chlordecone. *Toxicol Appl Pharmacol* 1979 ; 48 : 29-41.
- Lebosq M, Legoff L, D'Cruz SC, *et al.* Gestational exposure to chlordecone promotes the transgenerational effects in prostate tissue in the third generation of males. *Congrès ABCAM, Exploring identity: lessons from genomes and epigenomes*, Paris, 31 mai 2018.
- Lee J, Scheri RC, Zhang Y, *et al.* Chlordecone, a mixed pregnane X receptor (PXR) and estrogen receptor alpha (ERalpha) agonist, alters cholesterol homeostasis and lipoprotein metabolism in C57BL/6 mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 2008 ; 233 : 193-202.
- Legoff L, Lebosq M, D'Cruz SC, *et al.* Transgenerational epigenetic effects in murine prostate tissue were promoted by gestational exposure to chlordecone. *Congrès EPINantes*, Nantes, 16 octobre 2018.
- Lemaire G, Mnif W, Mauvais P, *et al.* Activation of alpha- and beta-estrogen receptors by persistent pesticides in reporter cell lines. *Life Sci* 2006 ; 79 : 1160-69.
- Lemaire G, Sousa G de, Rahmani R. A PXR reporter gene assay in a stable cell culture system: CYP3A4 and CYP2B6 induction by pesticides. *Biochem Pharmacol* 2004 ; 68 : 2347-58.
- Lynch SM, Mahajan R, Beane Freeman LE, *et al.* Cancer incidence among pesticide applicators exposed to butylate in the Agricultural Health Study (AHS). *Environ Res* 2009 ; 109 : 860-68.

- Mahajan R, Bonner MR, Hoppin JA, *et al.* Phorate exposure and incidence of cancer in the agricultural health study. *Environ Health Perspect* 2006 ; 114 : 1205-09.
- Mallick S, Blanchet P, Multigner L. Prostate cancer incidence in guadeloupe, a French Caribbean archipelago. *Eur Urol* 2005 ; 47 : 769-72.
- Marzo AM de, Knudsen B, Chan-Tack K, *et al.* E-cadherin expression as a marker of tumor aggressiveness in routinely processed radical prostatectomy specimens. *Urology* 1999 ; 53 : 707-13.
- Maslansky CJ, Williams GM. Evidence for an epigenetic mode of action in organochlorine pesticide hepatocarcinogenicity: a lack of genotoxicity in rat, mouse, and hamster hepatocytes. *J Toxicol Environ Health A* 1981 ; 8 : 121-30.
- Mehendale HM, Takanaka A, Desai D, *et al.* Kepone induction of hepatic mixed function oxidases in the male rat. *Life Sci* 1977 ; 20 : 991-97.
- Molowa DT, Shayne AG, Guzelian PS. Purification and characterization of chlordecone reductase from human liver. *J Biol Chem* 1986a ; 261 : 12624-27.
- Molowa DT, Wrighton SA, Blanke RV, *et al.* Characterization of a unique aldo-keto reductase responsible for the reduction of chlordecone in the liver of the gerbil and man. *J Toxicol Environ Health A* 1986b ; 17 : 375-84.
- Morgan TO, Jacobsen SJ, McCarthy WF, *et al.* Age-specific reference ranges for serum prostate-specific antigen in black men. *N Engl J Med* 1996 ; 335 : 304-10.
- Mortelmans K, Haworth S, Lawlor T, *et al.* Salmonella mutagenicity tests: II. Results from the testing of 270 chemicals. *Environ Mutagen* 1986 ; 8 Suppl 7 : 1-119.
- Multigner L, Brureau L, Blanchet P. Le cancer de la prostate aux Antilles Françaises: Etat des lieux.: PROSTATE CANCER IN THE FRENCH WEST INDIES: CURRENT SITUATION. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire* 2016 ; 39-40 : 730-35.
- Multigner L, Ndong JR, Viana E, *et al.* Séjour en France continentale et risque de survenue du cancer de la prostate dans une population caribéenne d'ascendance africaine subsaharienne. *Progrès en urologie* 2009 ; 19 : 677-78.
- Multigner L, Ndong JR, Giusti A, *et al.* Chlordecone exposure and risk of prostate cancer. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 3457-62.
- NTP. *Report on Carcinogenesis Bioassay of Technical Grade Chlordecone (Kepone) (CAS No. 143-50-0)*. NTP, 1976.
- Okubo T, Yokoyama Y, Kano K, *et al.* Estimation of estrogenic and antiestrogenic activities of selected pesticides by MCF-7 cell proliferation assay. *Arch Environ Contam Toxicol* 2004 ; 46 : 445-53.
- Palmiter RD, Mulvihill ER. Estrogenic activity of the insecticide kepone on the chicken oviduct. *Science* 1978 ; 201 : 356-58.
- Penning TM, Burczynski ME, Jez JM, *et al.* Human 3alpha-hydroxysteroid dehydrogenase isoforms (AKR1C1-AKR1C4) of the aldo-keto reductase superfamily: functional plasticity and tissue distribution reveals roles in the inactivation and formation of male and female sex hormones. *Biochem J* 2000 ; 351 : 67-77.
- Porta M, Jarrod M, López T, *et al.* Correcting serum concentrations of organochlorine compounds by lipids: alternatives to the organochlorine/total lipids ratio. *Environ Int* 2009 ; 35 : 1080-85.
- Probst GS, McMahon RE, Hill LE, *et al.* Chemically-induced unscheduled DNA synthesis in primary rat hepatocyte cultures: a comparison with bacterial mutagenicity using 218 compounds. *Environ Mutagen* 1981 ; 3 : 11-32.
- Ray S, Xu F, Li P, *et al.* Increased level of cellular Bip critically determines estrogenic potency for a xenoestrogen kepone in the mouse uterus. *Endocrinology* 2007 ; 148 : 4774-85.
- Reuber MD. Carcinogenicity of kepone. *J Toxicol Environ Health A* 1978 ; 4 : 895-911.
- Reuber MD. The carcinogenicity kepone. *J Environ Pathol Toxicol* 1979 ; 2 : 671-86.
- Rich AR. Classics in oncology. On the frequency of occurrence of occult carcinoma of the prostate. *Journal of Urology* 1935 ; 33 : 215-23.
- Sánchez-Aragó M, Formentini L, Martínez-Reyes I, *et al.* Expression, regulation and clinical relevance of the ATPase inhibitory factor 1 in human cancers. *Oncogenesis* 2013 ; 2 : e46.
- Schlesinger M, Bendas G. Vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1)-an increasing insight into its role in tumorigenicity and metastasis. *Int J Cancer* 2015 ; 136 : 2504-14.
- Schoeny RS, Smith CC, Loper JC. Non-mutagenicity for Salmonella of the chlorinated hydrocarbons aroclor 1254, 1,2,4-trichlorobenzene, mirex and kepone. *Mutat Res* 1979 ; 68 : 125-32.

- Schrader TJ, Cooke GM. Examination of selected food additives and organochlorine food contaminants for androgenic activity in vitro. *Toxicological Sciences* 2000 ; 53 : 278-88.
- Schulze H, Claus S. Histological localization of estrogen receptors in normal and diseased human prostates by immunocytochemistry. *Prostate* 1990 ; 16 : 331-43.
- Scippo M-L, Argiris C, van de Weerd C, et al. Recombinant human estrogen, androgen and progesterone receptors for detection of potential endocrine disruptors. *Anal Bioanal Chem* 2004 ; 378 : 664-69.
- Shiota M, Yokomizo A, Takeuchi A, et al. Protein kinase C regulates Twist1 expression via NF- κ B in prostate cancer. *Endocr Relat Cancer* 2017 ; 24 : 171-80.
- Shukla-Dave A, Castillo-Martin M, Chen M, et al. Ornithine Decarboxylase Is Sufficient for Prostate Tumorigenesis via Androgen Receptor Signaling. *Am J Pathol* 2016 ; 186 : 3131-45.
- Simon GS, Egle JL, Dougherty RW, et al. Dominant lethal assay of chlordecone and its distribution in the male reproductive tissues of the rat. *Toxicol Lett* 1986 ; 30 : 237-45.
- Simon GS, Tardiff RG, Borzelleca JF. Failure of hexachlorobenzene to induce dominant lethal mutations in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 1979 ; 47 : 415-19.
- Sirica AE, Wilkerson CS, Wu LL, et al. Evaluation of chlordecone in a two-stage model of hepatocarcinogenesis: a significant sex difference in the hepatocellular carcinoma incidence. *Carcinogenesis* 1989 ; 10 : 1047-54.
- Snegaroff J. Organochlorinated insecticide residues in the grounds and the rivers of the bananiere area of Guadeloupe [in French]. *Phytiatrie Phytopharmacie* 1977 ; 26 : 251-68.
- Starcevic SL, Bortolin S, Woodcroft KJ, et al. Kepone (chlordecone) disrupts adherens junctions in human breast epithelial cells cultured on matrigel. *In Vivo* 2001 ; 15 : 289-94.
- Sun X, Cheng G, Hao M, et al. CXCL12 / CXCR4 / CXCR7 chemokine axis and cancer progression. *Cancer Metastasis Rev* 2010 ; 29 : 709-22.
- Tai H-C, Chang A-C, Yu H-J, et al. Osteoblast-derived WNT-induced secreted protein 1 increases VCAM-1 expression and enhances prostate cancer metastasis by down-regulating miR-126. *Oncotarget* 2014 ; 5 : 7589-98.
- Taichman RS, Cooper C, Keller ET, et al. Use of the stromal cell-derived factor-1/CXCR4 pathway in prostate cancer metastasis to bone. *Cancer Res* 2002 ; 62 : 1832-7.
- Thomas P, Dong J. Binding and activation of the seven-transmembrane estrogen receptor GPR30 by environmental estrogens: a potential novel mechanism of endocrine disruption. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2006 ; 102 : 175-79.
- Tomasetti C, Li L, Vogelstein B. Stem cell divisions, somatic mutations, cancer etiology, and cancer prevention. *Science* 2017 ; 355 : 1330-34.
- Tonon L, Fromont G, Boyault S, et al. Mutational Profile of Aggressive, Localised Prostate Cancer from African Caribbean Men Versus European Ancestry Men. *Eur Urol* 2019 ; 75 : 11-15.
- Tsushimoto G, Trosko JE, Chang CC, et al. Inhibition of intercellular communication by chlordecone (kepone) and mirex in Chinese hamster v79 cells in vitro. *Toxicol Appl Pharmacol* 1982 ; 64 : 550-56.
- US EPA. *IRIS Toxicological Review and Summary Documents for Chlordecone*. US Environmental Protection Agency, Washington, DC, 2009.
- Vonier PM, Crain DA, McLachlan JA, et al. Interaction of environmental chemicals with the estrogen and progesterone receptors from the oviduct of the American alligator. *Environ Health Perspect* 1996 ; 104 : 1318-22.
- Wallace DC. Mitochondria and cancer. *Nat Rev Cancer* 2012 ; 12 : 685-98.
- Wang F, Roberts SM, Butfiloski EJ, et al. Acceleration of autoimmunity by organochlorine pesticides: a comparison of splenic B-cell effects of chlordecone and estradiol in (NZBxNZW)F1 mice. *Toxicological Sciences* 2007 ; 99 : 141-52.
- Weiss NS. Adjusting for screening history in epidemiologic studies of cancer: why, when, and how to do it. *Am J Epidemiol* 2003 ; 157 : 957-61.
- Weiss NS. Weiss responds to "Screening as a nuisance variable in cancer epidemiology": for which aspects of a study subject's screening history should we control? *Am J Epidemiol* 2003 ; 157 : 965.
- Williams GM. Classification of genotoxic and epigenetic hepatocarcinogens using liver culture assays. *Ann N Y Acad Sci* 1980 ; 349 : 273-82.
- Yang L, Zhou B, Zha J, et al. Mechanistic study of chlordecone-induced endocrine disruption: Based on an adverse outcome pathway network. *Chemosphere* 2016 ; 161 : 372-81.

Zlotta AR, Egawa S, Pushkar D, *et al.* Prevalence of prostate cancer on autopsy: cross-sectional study on unscreened Caucasian and Asian men. *J Natl Cancer Inst* 2013 ; 105 : 1050-8.

5

Conclusions

5.1 Pesticides et cancer de la prostate

L'expertise collective Inserm 2013 avait conclu à la présomption forte d'un lien entre l'exposition aux pesticides dans des circonstances d'usage professionnel, sans distinction de familles chimiques ou de substances actives, chez les agriculteurs, les applicateurs de pesticides et les ouvriers de l'industrie de production de pesticides, et un risque accru de survenue du cancer de la prostate.

De nouveaux travaux publiés depuis 2013 confirment que les populations résidentes en milieu rural ou exerçant une activité professionnelle dans le secteur agricole sont plus à risque de développer un cancer de la prostate que la population générale.

Ces travaux récents en épidémiologie confortent donc les conclusions de 2013 sans qu'aucune conclusion supplémentaire ne puisse être avancée concernant les catégories de pesticides impliqués selon leurs cibles d'emploi (insecticides, fongicides, herbicides...) ou leurs familles chimiques d'appartenance.

S'agissant des activités ou des tâches potentiellement exposantes aux pesticides et de leur association au cancer de la prostate, les conclusions ne sont toujours pas homogènes. Les résultats divergent selon les études et cette hétérogénéité pourrait correspondre à des différences en fonction des pays et régions du monde, des moyens de protection, et des pratiques et modalités d'emploi en fonction des cultures ou des élevages considérés. Finalement, il n'est pas possible d'exclure que d'autres facteurs, par exemple des facteurs présents dans l'environnement agricole, autres que les pesticides, puissent également contribuer à expliquer l'excès de risque de cancer de la prostate régulièrement constaté en milieu rural et dans le secteur agricole.

Pour ce qui concerne les organophosphorés, les nouvelles études portant sur les substances actives renforcent le rôle, déjà suggéré lors de l'expertise collective Inserm 2013, de l'insecticide fonofos dans la survenue du cancer de la prostate chez les agriculteurs (associations positives uniquement chez les sujets déclarant des antécédents familiaux de cancer de la prostate ainsi que chez les sujets porteurs d'une forme agressive de la maladie au diagnostic). D'autres insecticides, terbufos et malathion, ont été récemment associés chez les agriculteurs à un risque augmenté de survenue du cancer de la prostate, mais uniquement chez les sujets porteurs d'une forme agressive de la maladie au moment du diagnostic. Aucune nouvelle publication n'a concerné les autres substances actives potentiellement impliquées en 2013 dans la survenue du cancer de la prostate chez les agriculteurs ou en population générale.

Pour ce qui concerne les organochlorés, en 2013, les études sur l'exposition à l'insecticide DDT (ou le DDE, son principal métabolite) et le risque de survenue du cancer de la prostate étaient contradictoires. Une nouvelle étude cas-témoins en population générale réalisée à la Guadeloupe, portant sur les effectifs issus de Karuprostate et avec une mesure de l'exposition par le dosage de la molécule dans le sang, a montré qu'il était associé positivement au risque de survenue de cancer de la prostate. Une autre étude suggère

également le rôle de l'insecticide trans-nonachlore en population générale. Notons finalement que de nombreuses substances actives n'ont toujours pas fait l'objet d'études épidémiologiques au regard du risque de survenue du cancer de la prostate, c'est le cas notamment des fongicides.

D'un point de vue mécanistique, la grande majorité des études ont été réalisées sur des insecticides organochlorés, la plupart retirés du marché en France mais qui sont toujours persistants dans l'environnement. Ces études montrent que le β -HCH et le DDT/DDE présentent notamment des capacités à interagir sur la régulation hormonale de la prostate, ce qui rend biologiquement plausible les associations observées dans les études épidémiologiques en lien avec la survenue du cancer de la prostate.

Pour quelques substances actives moins persistantes (paraquat, glyphosate, cyperméthrine, 2,4-D, atrazine benomyl, vinclozoline, prochloraz, chlorpyrifos-méthyl et les fongicides cyprodinil, fenhexamid, fludioxonil), pour lesquelles les études épidémiologiques n'ont pas montré d'association avec le cancer de la prostate ou n'ont pas fait encore l'objet d'études épidémiologiques, on dispose de données mécanistiques compatibles avec ou suggérant une implication dans le développement du cancer de la prostate.

5.2 Chlordécone et cancer de la prostate

L'Expertise collective de 2013 avait estimé qu'il existait une présomption forte d'un lien entre l'exposition au chlordécone et le risque de survenue du cancer de la prostate. Cette évaluation était basée sur l'étude cas-témoins Karuprostate réalisée en Guadeloupe au cours de la période 2004 à 2007 montrant un excès de risque de cancer de la prostate avec un effet dose-réponse, mais également sur les principales études portant sur les modes d'action biologiques de la molécule. Depuis la publication de cette étude en 2010, aucune critique de la méthodologie (procédures de sélection, critères d'identification des cas et des témoins, mesure et classement des expositions, identification et contrôle des biais potentiels de confusion, traitement statistiques employés...) n'a été publiée qui remettrait en cause les associations rapportées. En toute rigueur, pour disposer d'une reproductibilité, une étude supplémentaire sur d'autres populations exposées au même environnement, réalisée par un autre groupe de recherche, serait nécessaire pour conforter ces résultats. Mais depuis 2013, aucune autre étude épidémiologique n'a été publiée pour explorer le lien entre l'exposition au chlordécone et la survenue d'un cancer de la prostate.

Une analyse détaillée a été réalisée sur l'ensemble des données toxicologiques et mécanistiques existantes sur le chlordécone ainsi que ses relations avec les mécanismes de la cancérogenèse, notamment prostatique. Elle soutient le rôle du chlordécone comme promoteur tumoral et sa capacité à intervenir dans les processus qui favorisent le développement tumoral. Cela rend biologiquement plausible les associations observées entre le chlordécone et le cancer de la prostate, ce qui est cohérent avec les résultats pour les organochlorés mentionnés ci-dessus.

En accord avec les conclusions de l'Expertise collective de 2013 et à la lumière des données scientifiques existantes à ce jour, il apparaît que la relation causale entre l'exposition au chlordécone et le risque de survenue du cancer de la prostate est vraisemblable. Établir scientifiquement une relation de causalité entre l'exposition à un xénobiotique et un événement indésirable pour la santé chez l'Homme est un exercice difficile, surtout si cet événement se produit longtemps après le début de l'exposition. L'évaluation d'une relation de causalité ne procède pas de la démonstration mais d'un jugement et c'est la convergence

des conclusions issues d'études épidémiologiques et des données toxicologiques et mécanistiques qui permet d'apprécier la vraisemblance d'une relation causale.

Annexe : Le chlordécone

1. Caractéristiques physico-chimiques

Le chlordécone ($C_{10}Cl_{10}O$, n° CAS, n° 143-50-0) est un composé organochloré de synthèse de masse molaire 490,63 g/mol (IPCS, 1984 ; EPA, 2009 ; Faroon et coll., 1995). Il possède une structure chimique en cage avec dix atomes de carbone, dix de chlore et une fonction cétone. Cette structure et l'arrangement spatial de ses atomes lui confèrent des propriétés qui détermineront en grande partie son devenir environnemental. Les principales propriétés physico-chimiques du chlordécone sont : a) un coefficient de partage avec le carbone organique élevé (Log Koc $\sim 3,4$) expliquant sa grande capacité de rétention par les sols organiques ; b) un coefficient de partage octanol - eau élevé (log Kow de 5,41) se traduisant par une forte affinité pour les composés hydrophobes ; c) une faible pression de vapeur ($2,25 \times 10^{-7}$ mm Hg à 25°C) résultant en une faible volatilité ; d) une faible solubilité dans l'eau (inférieure à 3 mg/l) ; e) une résistance exceptionnelle à la dégradation biotique et abiotique.

2. Production et usages

La production et commercialisation du chlordécone sous la formulation Képone® a débuté aux États-Unis en 1958 et il a été enregistré comme insecticide et autorisé pour lutter principalement contre les ravageurs des productions agricoles non alimentaires (taupin du tabac), des pelouses, arbustes d'ornements et la protection des bâtiments (par les fourmis rouges par exemple). Le seul usage enregistré sur cultures alimentaires concernait la culture de la banane pour lutter contre le charançon à Porto Rico. Sa production a été définitivement interrompue en 1975, suite aux effets sanitaires constatés chez les employés fabriquant la molécule à l'usine de Hopewell (Virginie), et sa commercialisation en 1976. Aux Antilles françaises, le Kepone® (formulation contenant 5 % de chlordécone) a été employé pour lutter contre le charançon du bananier de 1973 à 1976 puis jusqu'à la fin de la décennie par épuisement des stocks. L'arrêt de la production du Képone® aux États-Unis a conduit à l'arrêt définitif de l'utilisation du chlordécone dans le Monde, à quelques exceptions près. En effet, en 1981, le chlordécone est réapparu dans le circuit commercial sous la formulation Curlone® contenant 5 % de chlordécone, à l'initiative d'une société française. Employé principalement aux Antilles françaises (des usages ont été rapportés au Cameroun et en Côte d'Ivoire : Gimou et coll., 2008 ; Le Déaut et Procaccia, 2009), toujours pour lutter contre le charançon du bananier, son utilisation s'est poursuivie jusqu'en 1993. On estime à près de 6 000 tonnes de formulation commerciale (à 300 tonnes de substance active) la quantité employée et épandue aux Antilles (Beaugendre et coll., 2005).

3. Toxicité non-cancérogène

La toxicité du chlordécone chez l'Homme a été mise en évidence pour la première fois en 1975 à la suite d'un épisode d'empoisonnement des employés de l'usine de fabrication du Képone® à Hopewell aux États-Unis (Cannon et coll., 1978). Dans des circonstances déplorables d'hygiène industrielle, une trentaine d'employés du secteur de la production ont été exposés à la molécule par voie orale et respiratoire (ingestion et aspiration de poussières de chlordécone) mais aussi par contact cutané. Majoritairement de sexe masculin, les

employés ont montré des signes de toxicité prolongée impliquant le système nerveux (principalement : tremblements intentionnels appendiculaires, ataxie, dysfonctionnements oculomoteurs, troubles de l'élocution, irritabilité, troubles de l'humeur et perte de la mémoire récente), une hépatomégalie et des atteintes testiculaires (faible nombre de spermatozoïdes et pourcentage réduit de spermatozoïdes mobiles (Cannon et coll., 1978; Cohn et coll., 1978; Guzelian et coll., 1980 ; Taylor et coll., 1978 ; Taylor, 1982 ; Taylor, 1985). Ces symptômes et signes cliniques ont été regroupés sous le terme de syndrome du *Kepona Shake*. Ces troubles ont été observés chez les sujets présentant des concentrations de chlordécone dans le sang supérieures ou égales à 1 mg/ml, l'intensité des troubles étant proportionnel à leur degré de contamination. Après arrêt de l'exposition, la plupart des symptômes et signes cliniques ont régressé aux fins des années et de manière parallèle avec la diminution des concentrations de la molécule dans le sang. Ces personnes ont fait l'objet d'un suivi sur une dizaine d'années et aucune pathologie tumorale n'a été observée (Cohn et coll., 1978; Taylor, 1982; Guzelian et coll., 1992).

Aucune étude n'a été réalisée ni aucune information rapportée concernant le risque de survenue de pathologies tumorales parmi les employés de l'usine de fabrication du chlordécone de Hopewell ou parmi la population générale de Hopewell ou de la région entourant cette ville.

De nombreuses études expérimentales réalisées chez des espèces aviaires et des mammifères ont confirmé que l'exposition au chlordécone par voie orale et à des doses élevées induit des tremblements des membres, une hépatomégalie fonctionnelle et une oligospermie (Larson et coll., 1979 ; Faroon et coll., 1995), dans un cadre syndromique similaire à celui observé chez l'Homme (Guzelian, 1982). L'exposition gestationnelle et post-natale précoce au chlordécone chez des rongeurs porte atteinte au bon développement embryonnaire ainsi qu'au développement neurologique, comportemental et moteur, après la naissance (Mactutus et coll., 1982 et 1984; Mactutus et Tilson, 1984 et 1985).

4. Toxicocinétique et toxicométabolisme

Chez les travailleurs exposés professionnellement à Hopewell, la demi-vie plasmatique du chlordécone dans le sang, après arrêt complet de l'exposition, a été estimée en moyenne à 165 jours avec une certaine variabilité selon les individus (Cohn et coll., 1978 ; Adir et coll., 1978). La demi-vie dans le tissu adipeux a été estimée en moyenne à 120 jours (Cohn et coll., 1978). L'analyse détaillée des tissus et fluides biologiques humains a montré que la plus forte concentration de chlordécone se situait dans le foie. Les ratios des concentrations en chlordécone de divers tissus par rapport au sang étaient pour le foie, les graisses, les muscles et la bile respectivement de 15, 6,7, 2,9 et 2,5 (Cohn et coll., 1978). Ces coefficients de partage, en particulier celui concernant les graisses, sont très inférieures à ceux attendus pour une substance apparemment très lipophile, compte tenu de son Kow élevé. Cela s'explique par le fait que chlordécone se lie spécifiquement à certaines protéines hépatiques, mais aussi au fait que son transport plasmatique est assuré préférentiellement par l'albumine et par les lipoprotéines de haute densité (HDL), contrairement aux autres organochlorés qui se lient préférentiellement aux lipoprotéines VLDL et LDL (Skalsky et coll., 1979 ; Soine et coll., 1982 et 1984). Le chlordécone est excrété dans la bile sous la forme d'un métabolite (chlordécone alcool) et conjugué à un glucuronide (Cohn et coll., 1978). La réduction (transformation de la fonction cétone en alcool) est catalysée par une enzyme hépatique cytosolique de type aldo-

keto réductase et dénommée chlอร์ดécone réductase (Molowa et coll., 1986a et b)²³. Néanmoins, à peine 5 % du chlอร์ดécone présent dans la bile se retrouve dans les selles, la molécule subissant à nouveau un cycle entéro-hépatique après oxydation et déglucuroconjugaison dans la lumière intestinale (Blanke et coll., 1978, Fariss et coll., 1980).

Ce profil toxico-cinétique et toxico-métabolique a été retrouvé de manière similaire chez les mammifères étudiés (rongeurs, porcins, bovins, caprins...), avec parfois des différences concernant le temps de demi-vie plasmatique (souvent plus court que chez l'Homme) (Egle et coll., 1978 ; Houston et coll., 1981 ; Soine et coll., 1983). La chlอร์ดécone réductase a été mise en évidence chez le cochon, la gerbille et le lapin (Soine et coll., 1983 ; Molowa et coll., 1986b), mais pas chez le rat, la souris, le cochon d'inde ou le hamster. Chez la gerbille, l'exposition au chlอร์ดécone induit l'expression et la synthèse de la chlอร์ดécone réductase. Le foie est dans tous les cas l'organe où s'accumule préférentiellement le chlอร์ดécone. Chez ces espèces, le chlอร์ดécone traverse également la barrière placentaire et est présent dans le lait (Kavlock et coll., 1980).

5. Mécanismes de toxicité générale

Les mécanismes biologiques conduisant aux manifestations toxiques du chlอร์ดécone décrits ci-dessus sont multiples et encore mal compris pour certains. Le chlอร์ดécone présente une capacité indéniable à inhiber de nombreuses ATPases, cérébrales et cardiaques, tout comme celle d'interagir avec de multiples neurotransmetteurs (noradrénaline, dopamine, GABA...), ce qui pourrait expliquer en partie la survenue des troubles neurologiques (revue dans Desaiyah, 1982 ; Faroon et coll., 1995). De même, ses propriétés hormonales de type oestrogénique et progestagénique, clairement établies dès la fin des années 1970 *in vivo* et *in vitro* (Palmiter et coll., 1978 ; Bulger et coll., 1979 ; Hammond et coll., 1979 ; Eroschenko et coll., 1981 ; Huang et coll., 1986 ; Williams et coll., 1989 ; Brown et coll., 1991 ; Vonier et coll., 1996 ; Bolger et coll., 1998 ; Kuiper et coll., 1998 ; Das et coll., 1997, 1998 et 1999 ; Gellert, 2004 ; Lemaire et coll., 2006a et b ; Ray et coll., 2007), pourraient être impliquées dans la survenue d'atteintes de la reproduction et du développement. De ce fait, depuis la diffusion de l'expression « perturbateur endocrinien », le chlอร์ดécone a été logiquement inclus dans cette catégorie de substances.

6. Devenir environnemental

L'emploi du chlอร์ดécone aux Antilles, de 1973 à 1993 sous la formulation Kepone ® puis Curlone ®, par application aux soles bananières a entraîné une pollution persistante des sols. La première observation de la persistance environnementale du chlอร์ดécone a été rapportée par Snegaroff (1977). Sa présence a été constatée deux ans après son application sur des soles bananières reconverties à d'autres activités agricoles (aubergine), ainsi que dans les eaux de rivières à des concentrations pouvant dépasser 200µg/l. D'autres travaux de l'Inra dresseront rapidement un tableau détaillé de la contamination de la faune sauvage au cours de la période 1979 - 1980 (Cavelier, 1980). Des mammifères, oiseaux, poissons, crustacés et mollusques (praires, huîtres de mangrove) furent prélevés à différents points de la Guadeloupe. Les résultats ont montré, pour toutes les espèces animales étudiées, une contamination particulièrement élevée en chlอร์ดécone (atteignant jusqu'à plusieurs dizaines

²³ La chlอร์ดécone réductase (AKR1C4) est une 3- α -hydrostéroïde déshydrogénase de type 1 qui catalyse la transformation de la dihydro-testostérone en 5- α -androstane-3- α ,17- β -diol (3- α -diol).

de mg par kg de poids corporel). Cependant, il faudra attendre la fin des années 1990 pour que la pollution des milieux naturels antillais (Guadeloupe et Martinique) soit publiquement communiquée, suite à la mise en évidence du chlordécone dans les eaux de consommation en 1999, puis successivement dans les sols, les eaux de surfaces et profondes, le littoral marin et dans de nombreuses denrées alimentaires, végétales et animales, terrestres et aquatiques (d'eau douce ou de mer) (Bonan et Prime, 2001). On estime qu'au moins un tiers des surfaces agricoles (20 000 hectares) et près de la moitié des ressources en eau douce et du littoral marin sont pollués par le chlordécone. Les surfaces agricoles polluées correspondent pour l'essentiel à des soles bananières existantes sur la période 1973-1993. Récemment des sols où aucune culture bananière n'a été enregistrée dans le passé ont été retrouvés contaminés, suite à des usages détournés sur cultures maraîchères et d'agrumes pour lutter contre les charançons qui les affectent²⁴.

7. Exposition des populations

Confirmant la forte capacité du chlordécone à se bioaccumuler tout le long de la chaîne trophique, la contamination des populations résidentes aux Antilles (hommes et femmes adultes, femmes enceintes, nourrissons) a été documentée à partir de 1999. Le dosage du chlordécone a permis de détecter la molécule dans divers tissus (sang, graisses, lait). Dans le sang, les taux de détection pouvaient atteindre 90 % avec des concentrations jusqu'à plusieurs dizaines de µg/L (maximum observé de 100 µg/L) (Multigner et coll., 2006 ; Multigner et Kadhel, 2008 ; Guldner et coll., 2010 ; Multigner et coll., 2010 ; Guldner et coll., 2011 ; Dallaire et coll., 2012 ; Boucher et coll., 2013 ; Kadhel et coll., 2014 ; Hervé et coll., 2016 ; Dereumeaux et Saoudi, 2018). L'exposition a été principalement reliée à la consommation d'aliments d'origine locale eux-mêmes contaminés (principalement légumes racines, viandes, poissons) (Multigner et Kadhel, 2008 ; Guldner et coll., 2010 ; Dereumeaux et Saoudi, 2018).

Le chlordécone a été autorisé aux Antilles pour lutter contre le charançon du bananier. Au cours de la période d'emploi, de 1973 à 1993, il est hautement vraisemblable que les travailleurs du secteur bananier ont été exposés à la molécule, du fait de l'épandage manuel, à des niveaux plus élevés que le reste de la population (Gentil et coll., 2018). Cependant, on ne dispose d'aucune information directe permettant d'estimer l'intensité d'exposition de ces travailleurs à cette époque. A ce jour, la présence du syndrome du Képone (*Kepone Shake*) aux Antilles n'a jamais été observée ou rapportée. Sans exclure totalement la possibilité de sa présence aux Antilles, cela suggère que le seuil à partir duquel les symptômes et signes de ce syndrome se manifestent (1 mg de chlordécone/L de sang) n'a peut-être que rarement ou jamais été atteint. Une étude sur la période 1999 à 2001, réalisée chez des travailleurs de même âge et résidant dans les mêmes communes de Basse-Terre (principal secteur géographique bananier en Guadeloupe), a montré que les concentrations plasmatiques en chlordécone étaient plus élevées chez les salariés du secteur agricole bananier (médiane : 6,5 µg/L, percentile 75 : 17,1 µg/L, maximum : 100 µg/L) comparé à des salariés du secteur non-agricole (médiane : 5,5, percentile 75 : 9,0 µg/L, maximum : 24,3 µg/L) (Multigner et coll., 2006 et 2008). Parmi les travailleurs du secteur bananier, les hommes qui avaient exercé leur métier pendant plus de 14 années (médiane de la durée d'emploi) présentaient également les concentrations les plus élevées (médiane : 6,5 µg/L, percentile 75 : 22,8 µg/L, maximum : 104 µg/L) par rapport à ceux ayant exercé pendant moins de 14 années (médiane : 5,9

²⁴ <http://www.martinique.gouv.fr/Politiques-publiques/Environnement-sante-publique/Chlordecone/Cartographie-des-analyses-de-la-chlordecone-en-Martinique>

µg/L, percentile 75 : 12,3 µg/L, maximum: 104 µg/L) (Multigner et Kadhel, 2008). Une étude, réalisée sur la période 2004 à 2007 en population générale, sur des hommes âgés entre 45 et 80 ans, a montré que les hommes exerçant ou ayant exercé une activité professionnelle dans le secteur bananier présentaient des concentrations plus élevées (médiane : 1,0 µg/L, percentile : 75 2,3 µg/L, maximum : 49 µg/L) en comparaison des hommes ne travaillant pas et n'ayant jamais travaillé dans ce secteur (médiane : 0,5 µg/L, percentile 75 : 1,3 µg/L, maximum : 44 µg/L) (Multigner et coll., 2010). Bien que les travailleurs du secteur bananier sur les deux périodes citées présentaient des niveaux d'exposition interne plus élevés que ceux n'ayant pas travaillé dans ce secteur, la différence reste modeste. Il faut bien garder à l'esprit que, tenant compte de la demi-vie plasmatique du chlordécone (moyenne de 165 jours), il n'est pas impossible que la fraction d'exposition interne liée à une exposition professionnelle ait diminué depuis 1993 et que les niveaux d'exposition rejoignent progressivement ceux du reste de la population, qui a été continuellement exposée *via* l'alimentation depuis le milieu des années 1970. On ne peut exclure, vu l'utilisation détournée du chlordécone vers d'autres cultures, que d'autres populations que celles du secteur bananier puissent avoir également été exposé professionnellement.

8. Risques sanitaires

La pollution environnementale des Antilles au chlordécone, ainsi que la contamination de la chaîne alimentaire, constituent une situation assez unique de par son étendue sur un territoire couvrant 2 756 km² (Guadeloupe et Martinique) et de par la population concernée, estimée à 800 000 habitants. Compte tenu de la dangerosité de la molécule et de la contamination avérée de la population, de nombreuses questions portant sur les risques sanitaires se posent. Cependant, on ignorait il y a encore peu de temps les conséquences éventuelles sur la santé d'une exposition au chlordécone à des doses dites environnementales, en particulier sur des périodes sensibles de la vie (grossesse, développement des jeunes enfants) ou à long terme. Pour faire face à ces incertitudes, des études épidémiologiques à visée étiologique ont été mises en place aux Antilles. Certaines d'entre elles ont été finalisées et leurs conclusions publiées, d'autres sont actuellement en cours²⁵.

RÉFÉRENCES

- Adir J, Caplan YH, Thompson BC. Kepone serum half-life in humans. *Life Sci* 1978 ; 22 : 699-702.
- Beaugendre J, Edmond-Mariette P, Le Guen J, *et al.* *Rapport d'information par la commission des affaires économiques, de l'environnement et du territoire sur l'utilisation du chlordécone et des autres pesticides dans l'agriculture martiniquaise et guadeloupéenne*. Paris : Assemblée Nationale, 2005.
- Blanke RV, Fariss MW, Guzelian PS, *et al.* Identification of a reduced form of chlordecone (Kepone) in human stool. *Bull Environ Contam Toxicol* 1978 ; 20 : 782-85.
- Bolger R, Wiese TE, Ervin K, *et al.* Rapid screening of environmental chemicals for estrogen receptor binding capacity. *Environ Health Perspect* 1998 ; 106 : 551-57.
- Bonan H, Prime J-L. *Rapport sur la présence de pesticides dans les eaux de consommation humaine en Guadeloupe*. Paris : Ministère de l'emploi et de la solidarité, Ministère de l'aménagement, du territoire et de l'environnement, 2001 : 86 p.
- Boucher O, Simard M-N, Muckle G, *et al.* Exposure to an organochlorine pesticide (chlordecone) and development of 18-month-old infants. *Neurotoxicology* 2013 ; 35 : 162-68.

²⁵ <https://www.irset.org/etudes-destinees-identifier-les-dangers-et-risques-sanitaires-associes-lexposition-au-chlordecone>

- Brown HE, Salamanca S, Stewart G, *et al.* Chlordecone (Kepone) on the night of proestrus inhibits female sexual behavior in CDF-344 rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1991 ; 110 : 97-106.
- Bulger WH, Muccitelli RM, Kupfer D. Studies on the estrogenic activity of chlordecone (Kepone) in the rat: effects on uterine estrogen receptor. *Mol Pharmacol* 1979 ; 15 : 515-24.
- Cannon SB, Veazey JM, Jackson RS, *et al.* Epidemic kepone poisoning in chemical workers. *Am J Epidemiol* 1978 ; 107 : 529-37.
- Cavelier N. *Contamination of fauna by the organochlorinated pesticides*, In Kermarrec A (Ed) : Current level of the biological chains in Guadeloupe: Pesticides and heavy metals 1979-1980. INRA, French Ministry of the Environment [in French] 1980 : 113-128.
- Cohn WJ, Boylan JJ, Blanke RV, *et al.* Treatment of chlordecone (Kepone) toxicity with cholestyramine. Results of a controlled clinical trial. *N Engl J Med* 1978 ; 298 : 243-8.
- Dallaire R, Muckle G, Rouget F, *et al.* Cognitive, visual, and motor development of 7-month-old Guadeloupean infants exposed to chlordecone. *Environ Res* 2012 ; 118 : 79-85.
- Das SK, Tan J, Johnson DC, *et al.* Differential spatiotemporal regulation of lactoferrin and progesterone receptor genes in the mouse uterus by primary estrogen, catechol estrogen, and xenoestrogen. *Endocrinology* 1998 ; 139 : 2905-15.
- Das SK, Taylor JA, Korach KS, *et al.* Estrogenic responses in estrogen receptor-alpha deficient mice reveal a distinct estrogen signaling pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997 ; 94 : 12786-91.
- Das S, Thomas P. Pesticides interfere with the nongenomic action of a progestogen on meiotic maturation by binding to its plasma membrane receptor on fish oocytes. *Endocrinology* 1999 ; 140 : 1953-56.
- Dereumeaux C, Saoudi A, Gorla S, *et al.* Urinary levels of pyrethroid pesticides and determinants in pregnant French women from the Elfe cohort. *Environ Int* 2018 ; 119 : 89-99.
- Desai D. Biochemical mechanisms of chlordecone neurotoxicity: a review. *Neurotoxicology* 1982 ; 3 : 103-10.
- Egle JL, Fernandez JB, Guzelian PS, *et al.* Distribution and excretion of chlordecone (Kepone) in the rat. *Drug Metab Dispos* 1978 ; 6 : 91-95.
- Eroschenko VP. Estrogenic activity of the insecticide chlordecone in the reproductive tract of birds and mammals. *J Toxicol Environ Health A* 1981 ; 8 : 731-42.
- Fariss MW, Blanke RV, Saady JJ, *et al.* Demonstration of major metabolic pathways for chlordecone (kepone) in humans. *Drug Metab Dispos* 1980 ; 8 : 434-38.
- Faroon O, Kueberuwa S, Smith L, *et al.* ATSDR evaluation of health effects of chemicals. II. Mirex and chlordecone: health effects, toxicokinetics, human exposure, and environmental fate. *Toxicol Ind Health* 1995 ; 11 : 1-203.
- Gellert RJ. Kepone, mirex, dieldrin, and aldrin: estrogenic activity and the induction of persistent vaginal estrus and anovulation in rats following neonatal treatment. *Environ Res* 1978 ; 16 : 131-38.
- Gentil C, Spinosi J, Cahour L, *et al.* *Produits phytopharmaceutiques utilisés par les travailleurs de la banane aux Antilles Françaises : évaluation des expositions professionnelles et étude des effets sanitaires associés: Projet Matphyto Dom.* Saint-Maurice : Santé publique France, 2018.
- Gimou M-M, Charrondiere UR, Leblanc J-C, *et al.* Dietary exposure to pesticide residues in Yaoundé: the Cameroonian total diet study. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess* 2008 ; 25 : 458-71.
- Guldner L, Multigner L, Héraud F, *et al.* Pesticide exposure of pregnant women in Guadeloupe: ability of a food frequency questionnaire to estimate blood concentration of chlordecone. *Environ Res* 2010 ; 110 : 146-51.
- Guldner L, Seurin S, Héraud F, *et al.* Exposition de la population antillaise au chlordécone. *bulletin Epidémiologique Hebdomadaire* 2011 ; 3-4-5 : 25-28.
- Guzelian PS. Comparative toxicology of chlordecone (Kepone) in humans and experimental animals. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1982 ; 22 : 89-113.
- Guzelian PS. The clinical toxicology of chlordecone as an example of toxicological risk assessment for man. *Toxicol Lett* 1992 ; 64-65 Spec No : 589-96.
- Guzelian PS, Vranian G, Boylan JJ, *et al.* Liver structure and function in patients poisoned with chlordecone (Kepone). *Gastroenterology* 1980 ; 78 : 206-13.
- Hammond B, Katzenellenbogen BS, Krauthammer N, *et al.* Estrogenic activity of the insecticide chlordecone (Kepone) and interaction with uterine estrogen receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1979 ; 76 : 6641-45.

- Herve D, Costet N, Kadhel P, *et al.* Prenatal exposure to chlordecone, gestational weight gain, and birth weight in a Guadeloupean birth cohort. *Environ Res* 2016 ; 151 : 436-44.
- Houston TE, Mutter LC, Blanke RV, *et al.* Chlordecone alcohol formation in the Mongolian gerbil (*Meriones unguiculatus*): a model for human metabolism of chlordecone (kepone). *Fundam Appl Toxicol* 1981 ; 1 : 293-98.
- Huang ES, Nelson FR. Anti-estrogenic action of chlordecone in rat pituitary gonadotrophs in vitro. *Toxicol Appl Pharmacol* 1986 ; 82 : 62-69.
- Kadhel P, Monfort C, Costet N, *et al.* Chlordecone exposure, length of gestation, and risk of preterm birth. *Am J Epidemiol* 2014 ; 179 : 536-44.
- Kavlock RJ, Chernoff N, Rogers E, *et al.* Comparative tissue distribution of mirex and chlordecone in fetal and neonatal rats. *Pesticide Biochemistry and Physiology* 1980 ; 14 : 227-35.
- Kuiper GG, Lemmen JG, Carlsson B, *et al.* Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor beta. *Endocrinology* 1998 ; 139 : 4252-63.
- Larson PS, Egle JL, Hennigar GR, *et al.* Acute, subchronic, and chronic toxicity of chlordecone. *Toxicol Appl Pharmacol* 1979 ; 48 : 29-41.
- Le Déaut J-Y, Procaccia C. *Impacts de l'utilisation de la chlordécone et des pesticides aux Antilles : bilan et perspectives d'évolution: Rapport de Mme Catherine PROCACCIA, sénateur et M. Jean-Yves LE DEAUT, député, fait au nom de l'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques.* Paris : Assemblée Nationale Sénat, 2009.
- Lemaire G, Mnif W, Pascussi J-M, *et al.* Identification of new human pregnane X receptor ligands among pesticides using a stable reporter cell system. *Toxicological Sciences* 2006a ; 91 : 501-9.
- Lemaire G, Mnif W, Mauvais P, *et al.* Activation of alpha- and beta-estrogen receptors by persistent pesticides in reporter cell lines. *Life Sci* 2006b ; 79 : 1160-69.
- Mactutus CF, Tilson HA. Neonatal chlordecone exposure impairs early learning and retention of active avoidance in the rat. *Neurobehav Toxicol Teratol* 1984 ; 6 : 75-83.
- Mactutus CF, Tilson HA. Evaluation of long-term consequences in behavioral and/or neural function following neonatal chlordecone exposure. *Teratology* 1985 ; 31 : 177-86.
- Mactutus CF, Unger KL, Tilson HA. Neonatal chlordecone exposure impairs early learning and memory in the rat on a multiple measure passive avoidance task. *Neurotoxicology* 1982 ; 3 : 27-44.
- Mactutus CF, Unger KL, Tilson H. Evaluation of neonatal chlordecone neurotoxicity during early development: Initial characterization. *Neurobehav Toxicol Teratol* 1984 ; 6(1) : 67-73.
- Molowa DT, Shayne AG, Guzelian PS. Purification and characterization of chlordecone reductase from human liver. *J Biol Chem* 1986a ; 261 : 12624-27.
- Molowa DT, Wrighton SA, Blanke RV, *et al.* Characterization of a unique aldo-keto reductase responsible for the reduction of chlordecone in the liver of the gerbil and man. *J Toxicol Environ Health A* 1986b ; 17 : 375-84.
- Multigner L, Kadhel P. *Exposition à des polluants environnementaux chez la femme enceinte et son enfant en Guadeloupe. Niveaux de chlordécone dans le sang maternel et étude des déterminants de l'imprégnation.* INSERM U625 & Service Gynécologie-Obstétrique CHU Pointe à Pitre, 2008.
- Multigner L, Kadhel P, Huc-Terki F, *et al.* Exposure to Chlordecone and Male Fertility in Guadeloupe (French West Indies). *EPIDEMIOLOGY* 2006 ; 17 : S372.
- Multigner L, Kadhel P, Pascal M, *et al.* Parallel assessment of male reproductive function in workers and wild rats exposed to pesticides in banana plantations in Guadeloupe. *Environ Health* 2008 ; 7 : 40.
- Multigner L, Ndong JR, Giusti A, *et al.* Chlordecone exposure and risk of prostate cancer. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 3457-62.
- Palmiter RD, Mulvihill ER. Estrogenic activity of the insecticide kepone on the chicken oviduct. *Science* 1978 ; 201 : 356-58.
- Ray S, Xu F, Li P, *et al.* Increased level of cellular Bip critically determines estrogenic potency for a xenoestrogen kepone in the mouse uterus. *Endocrinology* 2007 ; 148 : 4774-85.
- Skalsky HL, Fariss MW, Blanke RV, *et al.* The role of plasma proteins in the transport and distribution of chlordecone (Kepone) and other polyhalogenated hydrocarbons. *Ann N Y Acad Sci* 1979 ; 320 : 231-37.
- Snegaroff J. Organochlorinated insecticide residues in the grounds and the rivers of the bananiere area of Guadeloupe [in French]. *Phytiatrie Phytopharmacie* 1977 ; 26 : 251-68.

- Soine PJ, Blanke RV, Guzelian PS, *et al.* Preferential binding of chlordecone to the protein and high density lipoprotein fractions of plasma from humans and other species. *J Toxicol Environ Health A* 1982 ; 9 : 107-18.
- Soine PJ, Blanke RV, Schwartz CC. Chlordecone metabolism in the pig. *Toxicol Lett* 1983 ; 17 : 35-41.
- Soine PJ, Blanke RV, Chinchilli VM, *et al.* High-density lipoproteins decrease the biliary concentration of chlordecone in isolated perfused pig liver. *J Toxicol Environ Health A* 1984 ; 14 : 319-35.
- Taylor JR. Neurological manifestations in humans exposed to chlordecone and follow-up results. *Neurotoxicology* 1982 ; 3 : 9-16.
- Taylor JR. Neurological manifestations in humans exposed to chlordecone: follow-up results. *Neurotoxicology* 1985 ; Spring; 6(1) : 231-36.
- Taylor JR, Selhorst JB, Houff SA, *et al.* Chlordecone intoxication in man. I. Clinical observations. *Neurology* 1978 ; 28 : 626-30.
- US EPA. *IRIS Toxicological Review and Summary Documents for Chlordecone*. US Environmental Protection Agency, Washington, DC, 2009.
- Vonier PM, Crain DA, McLachlan JA, *et al.* Interaction of environmental chemicals with the estrogen and progesterone receptors from the oviduct of the American alligator. *Environ Health Perspect* 1996 ; 104 : 1318-22.
- Williams J, Eckols K, Uphouse L. Estradiol and chlordecone interactions with the estradiol receptor. *Toxicol Appl Pharmacol* 1989 ; 98 : 413-21.