



Rencontres scientifiques

08
juillet 2019

Maison de la RATP
Espace du Centenaire
189, rue de Bercy - 75012 Paris

Perturbateurs endocriniens

Recherche et perspectives

Impact de la Chlordécone sur le développement du cancer de la prostate chez un modèle animal, le rat TRAP



UMR EcoLab, 5245, CNRS -UPS, Toulouse



UMR Toxalim, 1331, INRA-INP-UPS Toulouse



IRCM, U 896 INSERM Montpellier



IRSET, U 1085, INSERM, Rennes

Etude Cas-Témoin en Guadeloupe

L. Multigner et al, 2010) J Clin Oncol 28:3457-3462.

❑ Lien établi avec l'incidence élevée du **cancer de la prostate** aux Antilles

Table 2. Plasma Chlordecone Concentration and Risk of Prostate Cancer

Chlordecone	No. of Patients	No. of Controls	Age Adjusted		Multivariable*	
			OR	95% CI	OR	95% CI
Concentration plasmatique, µg/l						
	195	223		1.00		1.00
> 0.25-0.47	128	150	0.95	0.69 to 1.31	1.11	0.75 to 1.65
> 0.47-0.96	139	149	1.16	0.84 to 1.59	1.22	0.82 to 1.83
> 0.96	161	149	1.27	0.93 to 1.72	1,77	1.21 to 2.58
Index d'exposition cumulée, µg/l x Nbr d'année						
	88	112		1.00		1.00
2	101	112	1.05	0.69 to 1.58	1.06	0.62 to 1.82
3	101	112	1.15	0.76 to 1.74	1.22	0.72 to 2.11
4	134	112	1.33	0.89 to 1.99	1,73	1.04 to 2.88

Abbreviations: OR, odds ratio; LD, limit of detection.

*The multivariable logistic model includes age (5-year intervals), total plasma lipid concentration (continuous), waist-to-hip ratio (≤ 0.95 , > 0.95) and history of prostate cancer screening (no, yes).

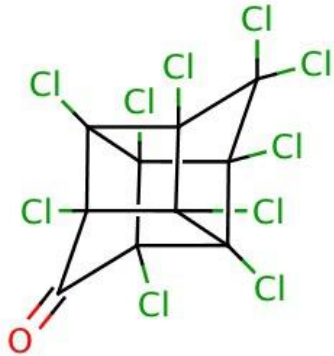
†For subjects with values above LD.

❑ **Deux facteurs** potentialisent cette augmentation du risque :

- Les antécédents familiaux de cancer de la prostate : **OR = 3,20**
- Antériorité de résidence > 1 an dans un pays industrialisé : **OR = 2,71**

❑ Enfin, les individus CLD positif mais déficient pour le métabolisme de la CLD (Chlordécone réductase) ont un risque augmenté : **OR = 5,2**

La Chlordécone



Insecticide organochloré :

lutte contre

le charançon noir du bananier
(*Cosmopolites sordidus*)

- ☐ Apolaire : **$\log K_{ow} \approx 4,50$** , et Neutre
- ☐ Très peu volatile : **$H = 2,5 \cdot 10^{-3} \text{ Pa m}^3 \text{ mol}^{-1}$**
- ☐ Forte affinité pour la matière organique : **$2\,000 \leq K_{oc} \leq 17\,000 \text{ L kg}^{-1}$**

Début 70 , Situation phytosanitaire des bananeraies dégradée :

- Apparition de résistances aux insecticides
- Interdiction du lindane, γ HCH
- Molécules de substitution fortement toxiques

CLD autorisée en France en 1972 :

1972-1976 : Kepone® } Dosées
1981-1993 : Curlone® } à 5% de MA



❑ **Efficacité = Dose réduite** CLD : 3 kg/ha/an
(γHCH : 300 kg/ha/an)

Est-ce que la CLD potentialise la promotion du cancer de la prostate ?

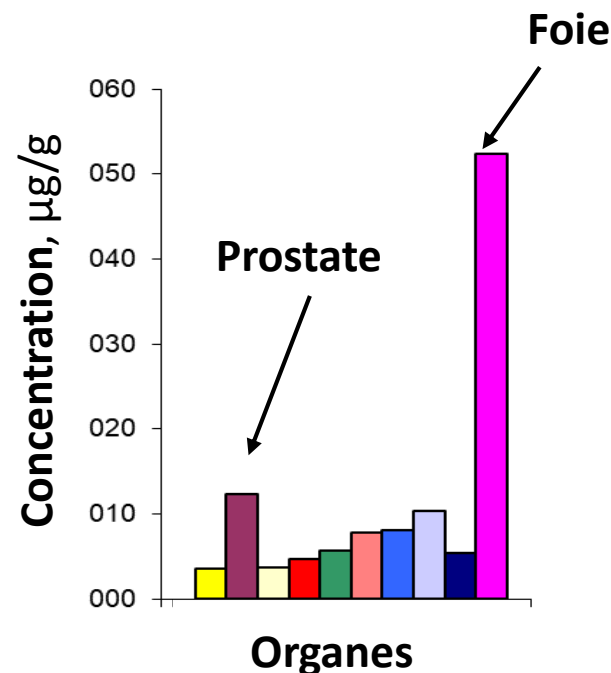
Pharmacocinétique et Distribution tissulaire de la CLD chez le rat Sprague-Dawley

- Paramètres pharmacocinétiques**

Administration orale 5 mg/kg CLD

Volume de distribution : $42,4 \pm 2,4$ l/kg

Clairance	(ml/h)	% d'excrétion
Plasmatique	$4,50 \pm 1,28$	
Urinaire	$0,11 \pm 0,01$	$2,6 \pm 1,4$
Fécale	$2,32 \pm 0,75$	$53,2 \pm 18,0$



- Demi-vie tissulaire (jours)**

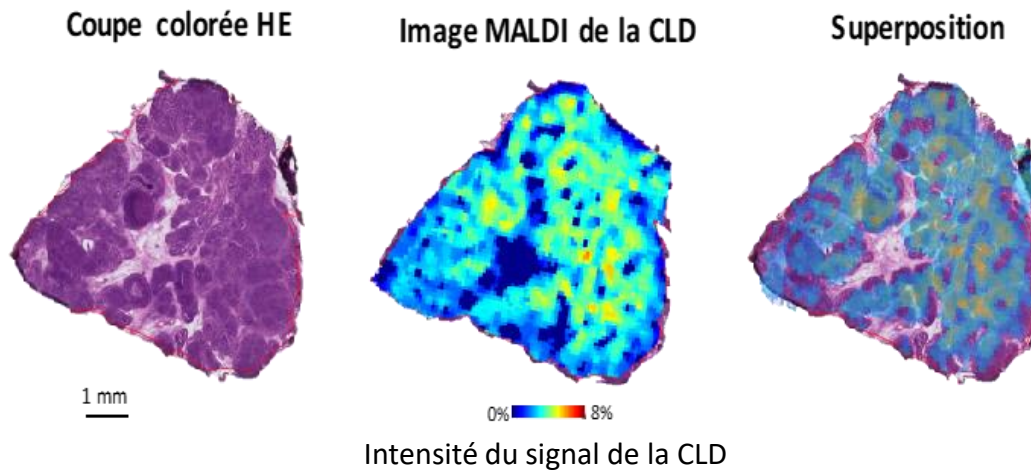
Plasma	Foie	Muscle	Gras abdominal	Prostate (lobe)		
				antérieur	dorsal	latéral
10,6	9,9	4,7	5,3	8,7	3,9	4,8

Concentration Prostatique élevée mais **Clairance variable selon le lobe**

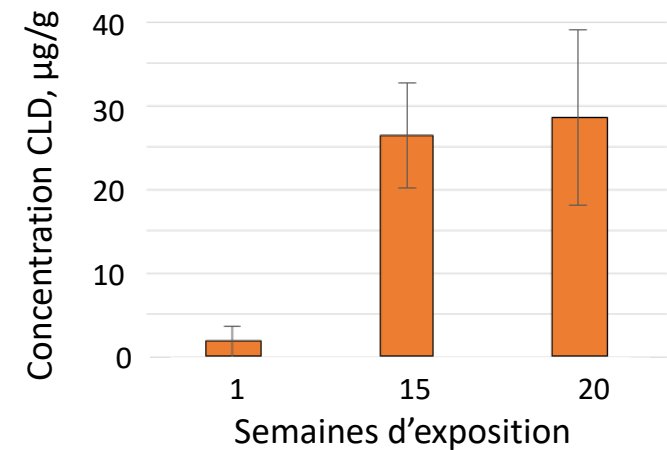
Distribution de la CLD dans la Prostate de Rat SD TRAP

* Par Imagerie MALDI – SM FT-ICR

Distribution tissulaire



Concentrations tissulaire



Localisation hétérogène de la CLD :

- Absence dans le tissu conjonctif du stroma;
- Présence dans les nodules carcinomateux,

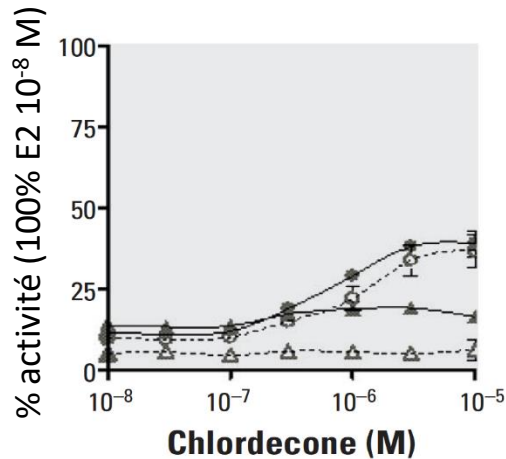
Concentrations multipliées par 14 après 15 semaines d'exposition

Sur-Concentration de la CLD dans les Nodules Cancéreux

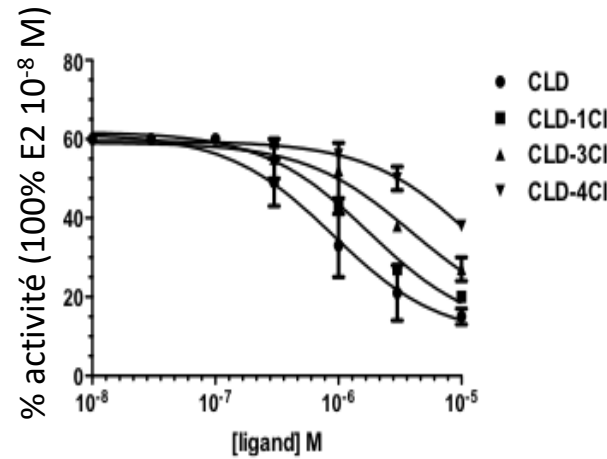
Activités œstrogéniques de la CLD

* Activités sur lignées HELN ER α ou ER β

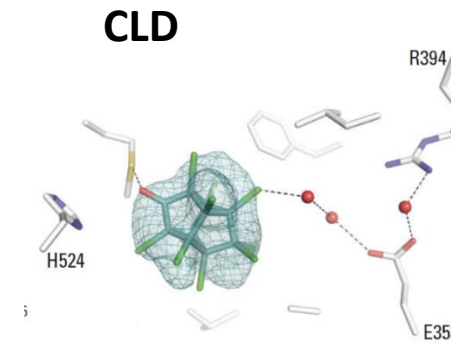
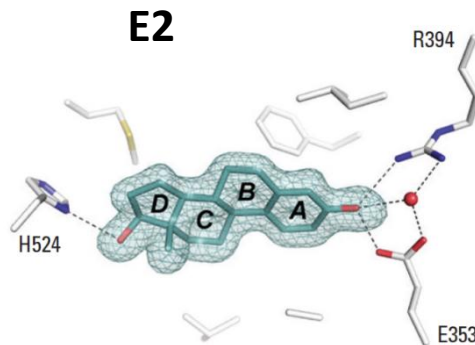
Agoniste ER α



Antagoniste ER β



* Liaison de l'estradiol et de la Chlordécone sur ER α .



Agonisme ER α : Activation de l'angiogénèse prostatique

(P-A. Billat et al. 2017)

Expression de gènes de cancérogénèse prostatique dans la Prostate de Rat TRAP

* RT-qPCR-array sur tissus prostatiques de rats TRAP

Ect2 : contrôle de la cytodifférenciation, (niveau déjà élevé dans Pca) ;

Socs 3 : signalisation Cytokines

PrKab1 : AMP-Kinase (inhibe AcCoA carboxylase)

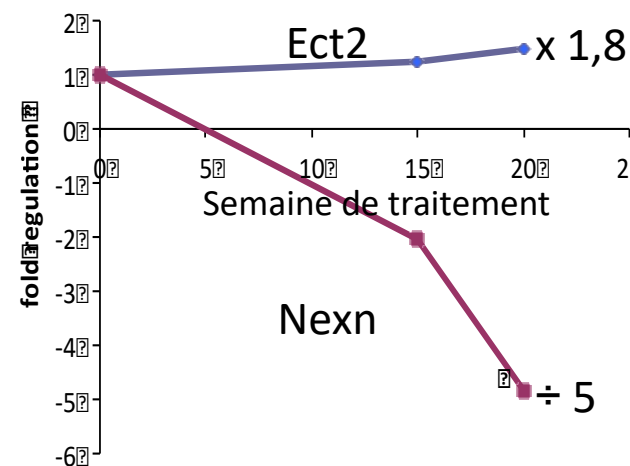
Daxx : répresseur tumoral pro-apoptotique

PNET : suppresseur de tumeur

Nexn : facteur d'adhésion cellulaire

Gadd45a : inhibition G2-M

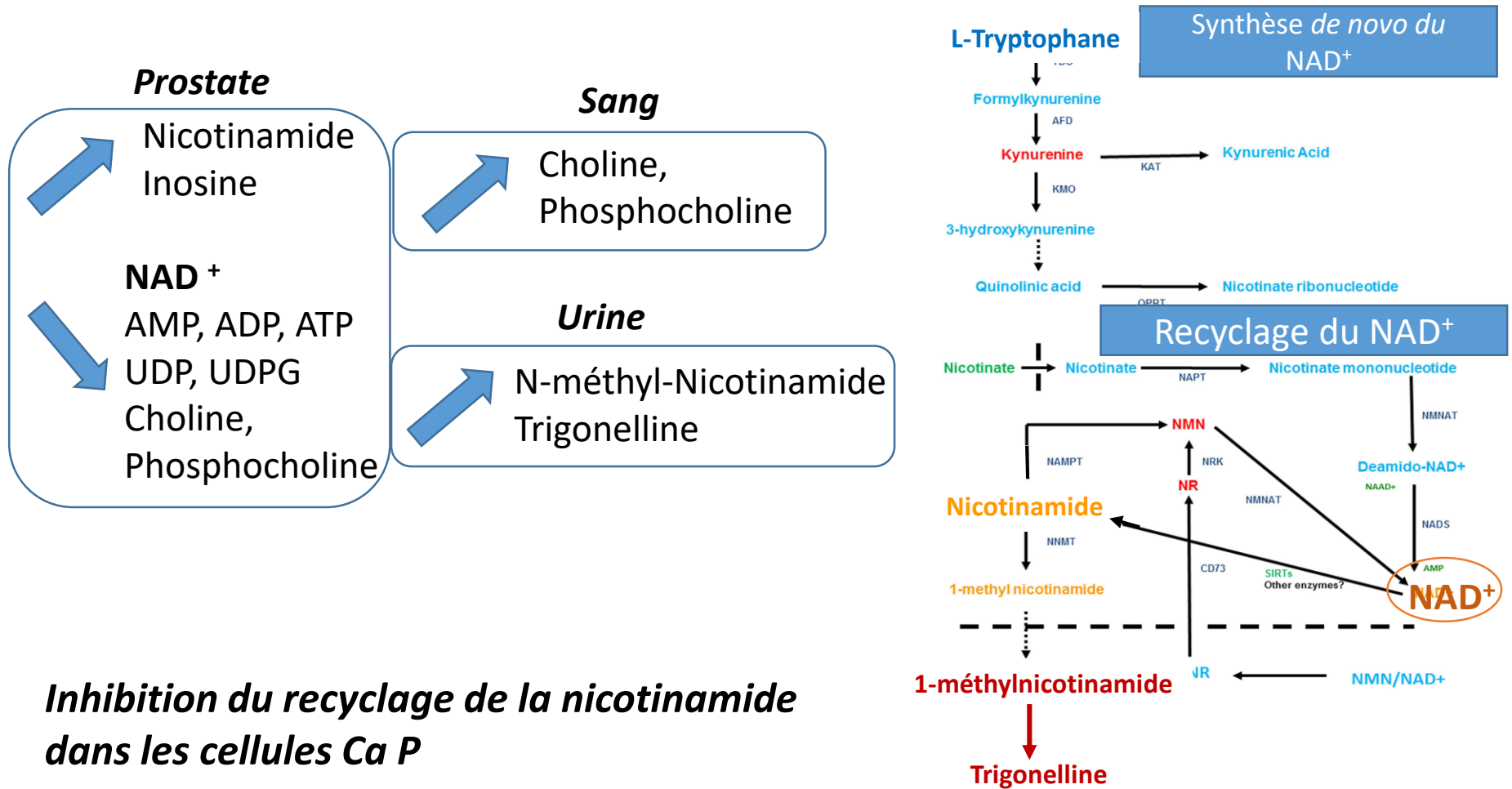
- Peu de gènes modulés par CLD ;
- Effet tardif, après 14 semaines d'exposition ;
- Faible niveau de significativité.



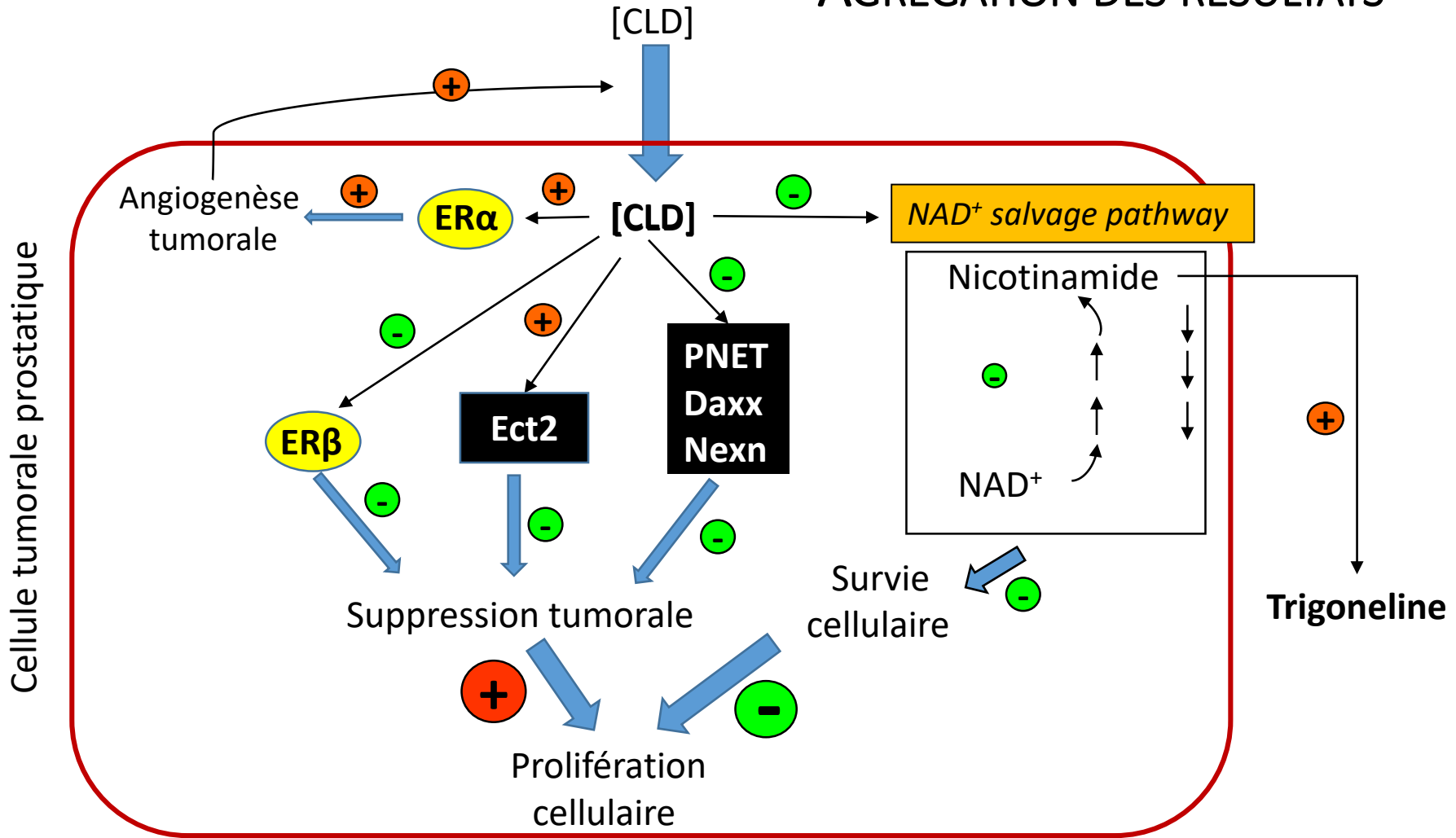
Variations faibles mais **dans le sens d'une progression tumorale prostatique**

Perturbations Métaboliques

* Analyse Métabolomique par ^1H -RMN des fluides biologiques et du tissu prostatique, rat TRAP



AGRÉGATION DES RÉSULTATS



CLD : pro-tumorigène mais inhibiteur de la synthèse des substrats énergétique Ca P

CONCLUSIONS

Ω Prostate et Nodules Cancéreux Prostatiques

 Sites d'accumulation de la Chlordécone

Ω Chlordécone : Effet promoteur

mais aussi

inhibiteur du métabolisme énergétique, essentiel à la survie des cellules Ca

Pourquoi ces effets faibles et antagonistes

en désaccord partiel avec l'épidémiologie ?

Ω Essais sur organes entiers donc 2 lignées cellulaires différentes :

Cancéreuses vs Non Cancéreuses

Difficulté de mettre en évidence un effet particulier sur ces cellules cancéreuses au sein du tissu sain

Ω Modèle rat TRAP *inadéquat* ?

- Temps d'exposition trop court ;
- Modèle non représentatif d'une population Afro-Caribéenne.

Merci de votre attention



F. Laurent,
S Pascal



F. Blas-y-Strada
F. Laurent,
B. Roques,
A. Bousquet-Melou,
E. Jeunesse
R. Rahmani,
P. Verando
C. Canlet
M. Tremblay-Franco



P. Balaguer
V. Cavailles
C. Gardia-Parège



C. Pineau
M. Lagarrigue
K. Rondel
L. Multigner