

AGENCE NATIONALE DE LA RECHERCHE



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 Chlordinécone 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



IRCCM, U 896 INSERM Montpellier



IRSET, U 1085, INSERM, Rennes

Introduction

Etude Cas-Témoin en Guadeloupe

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

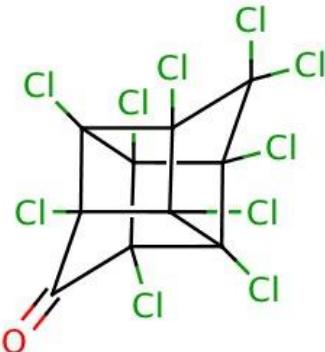
- Lien établi avec l'incidence élevée du **cancer de la prostate** aux Antilles

Chlordecone	No. of Patients	No. of Controls	Age Adjusted		Multivariable*	
			OR	95% CI	OR	95% CI
Concentration plasmatique, µg/l						
> 0.25-0.47	195	223	1.00		1.00	
> 0.47-0.96	128	150	0.95	0.69 to 1.31	1.11	0.75 to 1.65
> 0.96	139	149	1.16	0.84 to 1.59	1.22	0.82 to 1.83
	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						
2	88	112	1.00		1.00	
3	101	112	1.05	0.69 to 1.58	1.06	0.62 to 1.82
4	101	112	1.15	0.76 to 1.74	1.22	0.72 to 2.11
	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 : Cirlone® } à 5% de MA



Efficacité = Dose réduite CLD : 3 kg/ha/an
(γ HCH : 300 kg/ha/an)

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

(Cabidoche et al.2009)

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

- Paramètres pharmacocinétiques**

Administration orale 5 mg/kg CLD

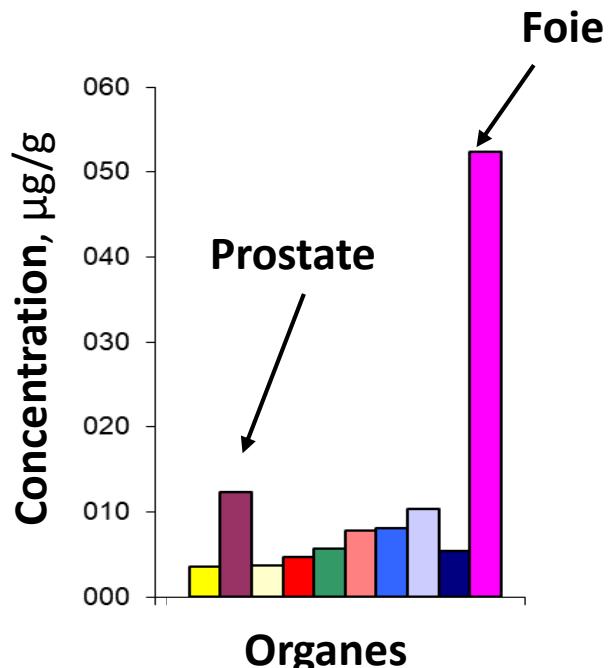
Volume de distribution : $42,4 \pm 2,4 \text{ l/kg}$

	(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

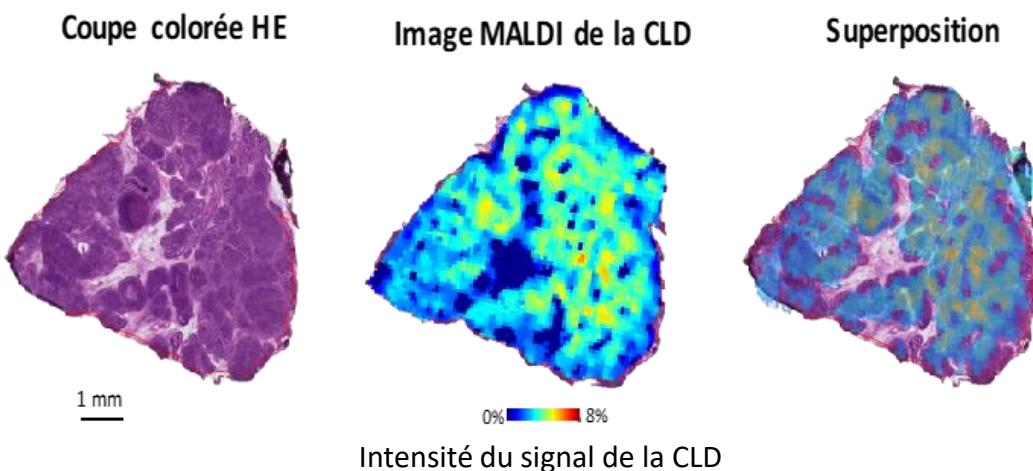
Concentration Prostatique élevée mais Clairence variable selon le lobe



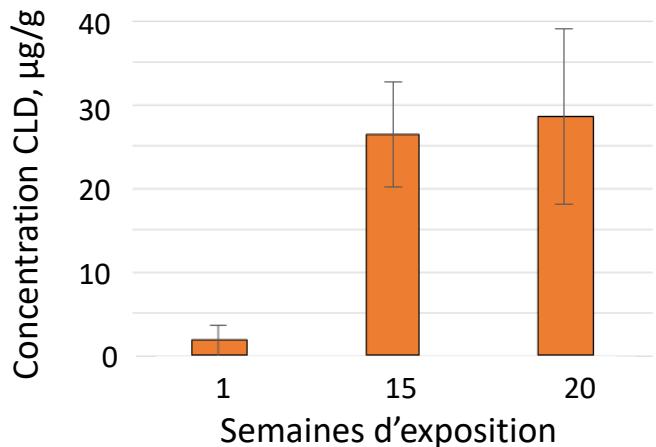
Distribution de la CLD dans la Prostate de Rat SD TRAP

* Par Imagerie MALDI – SM FT-ICR

Distribution tissulaire



Concentrations tissulaire



Localisation hétérogène de la CLD :

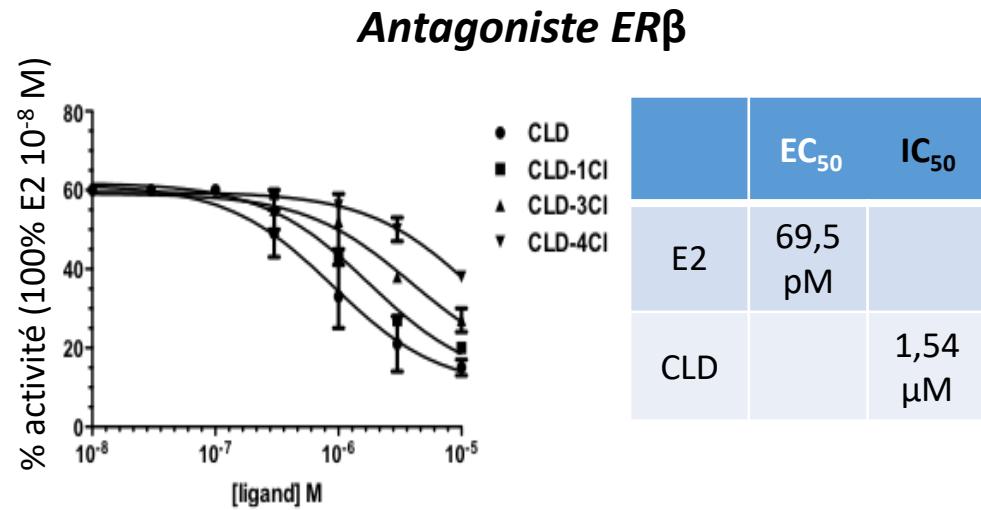
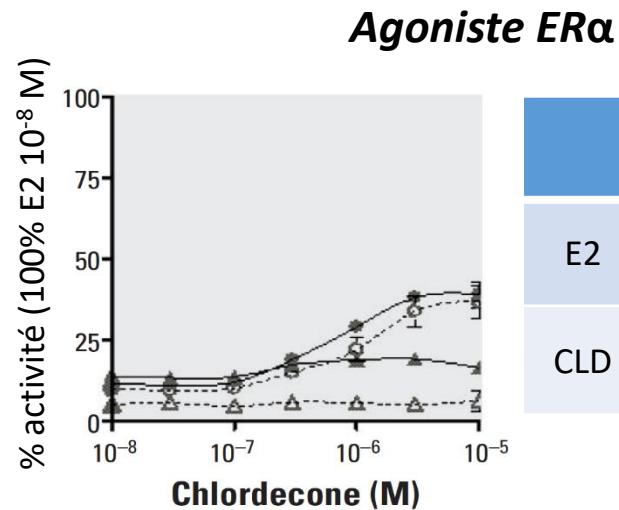
- Absence dans le tissu conjonctif du stroma;
- Présence dans les nodules carcinomateux,

Concentrations multipliées par 14 après 15 semaines d'exposition

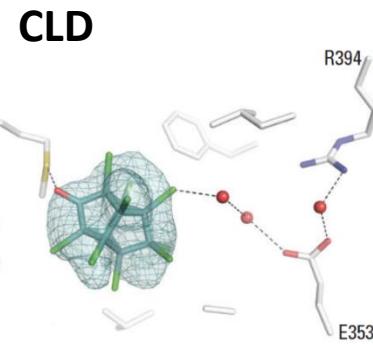
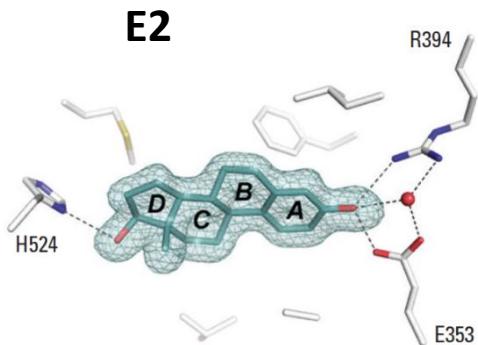
Sur-Concentration de la CLD dans les Nodules Cancéreux

Activités œstrogéniques de la CLD

* Activités sur lignées HELN ER α ou ER β



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



Agonisme ER α : Activation de l'angiogenèse prostatique

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 cytodiérèse, (niveau déjà élevé dans Pca) ;

Socs 3 : signalisation Cytokinines

PrKab1 : AMP-Kinase (inhibe AcCoA carboxylase)

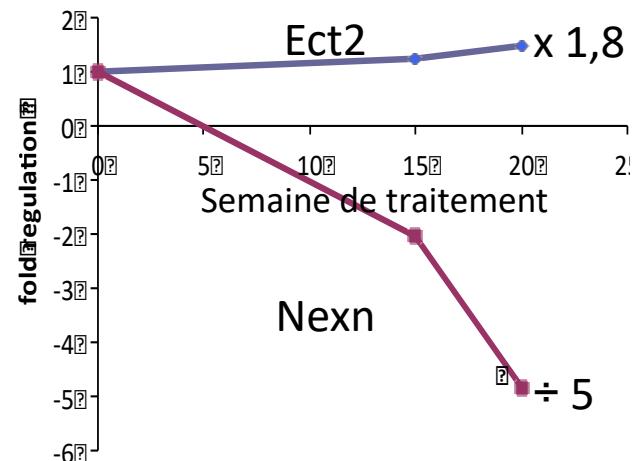
Daxx : répresseur tumoral pro-apoptotique

PNET : suppresseur de tumeur

Nexn : facteur d'adhésion cellulaire

Gadd45a : inhibition G2-M

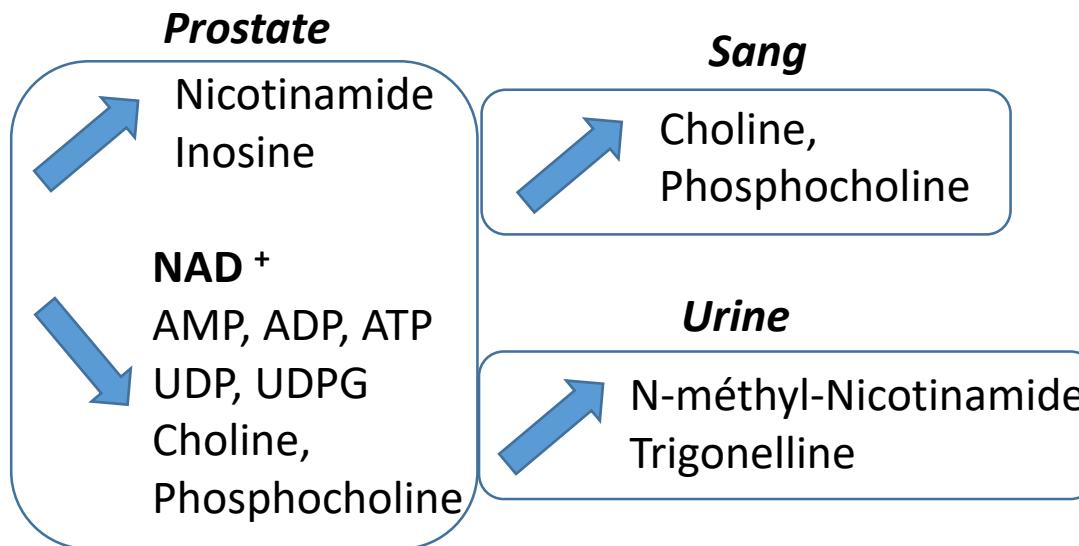
- *Peu de gènes modulés par CLD* ;
- *Effet tardif, après 14 semaines d'exposition* ;
- *Faible niveau de significativité*.



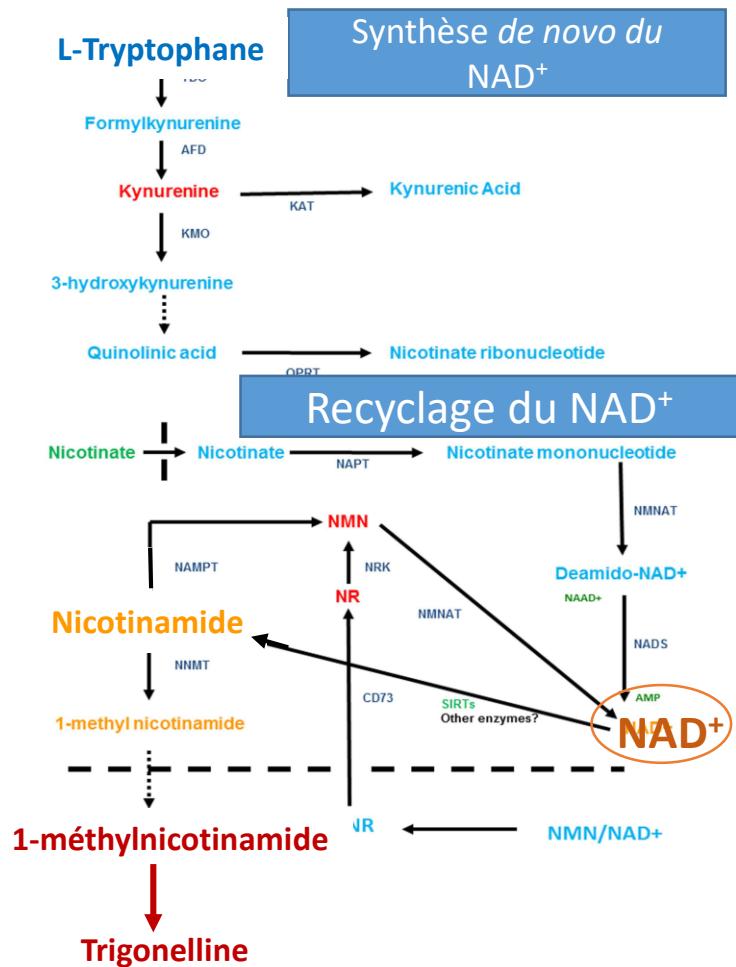
Variations faibles mais dans le sens d'une progression tumorale prostatique

Perturbations Métaboliques

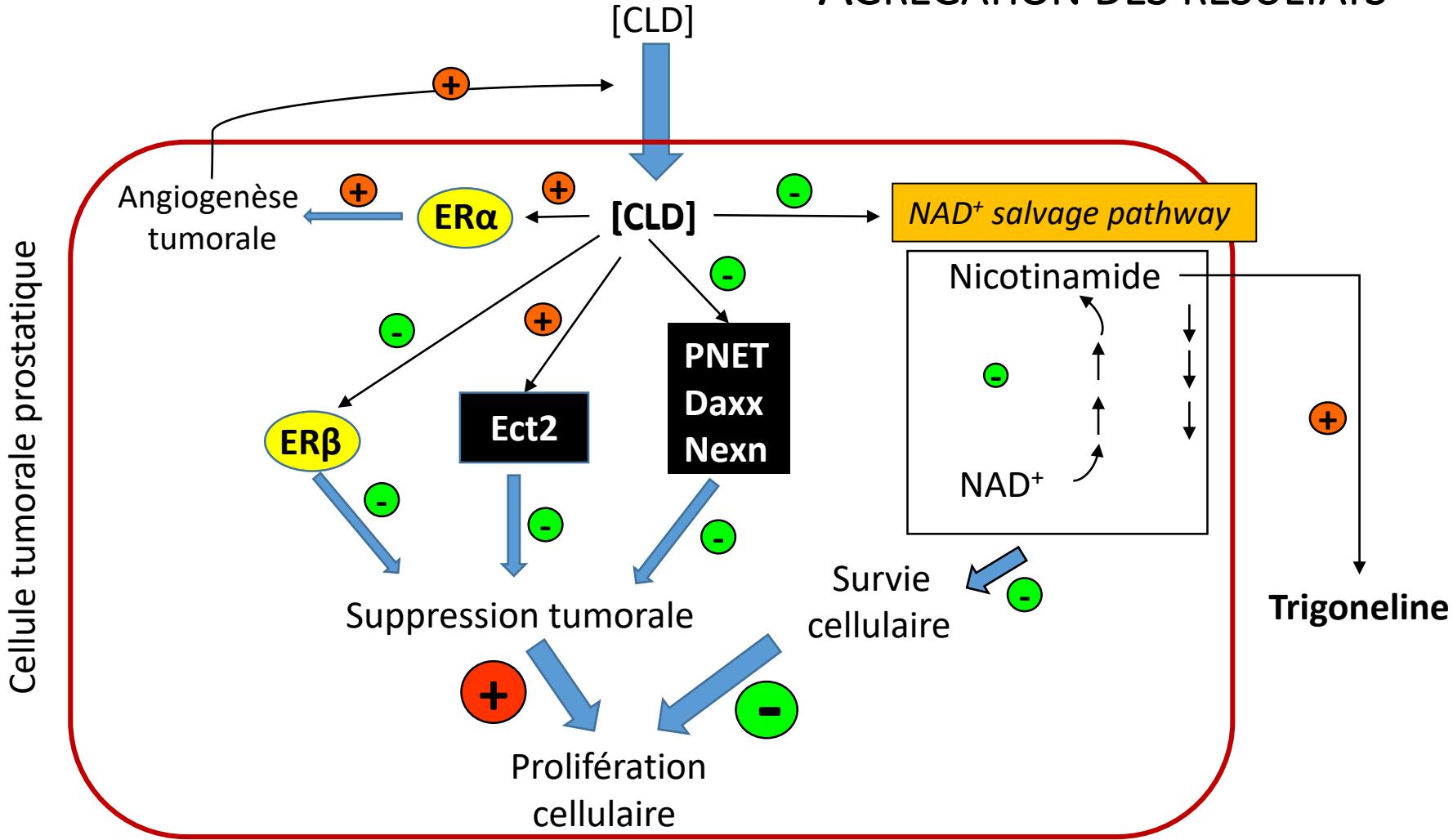
* Analyse Métabolomique par ^1H -RMN des fluides biologiques et du tissu prostatique, rat TRAP



Inhibition du recyclage de la nicotinamide dans les cellules Ca P



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