

**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER**  
**FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

ANNEE : 2014

THESES 2014 TOU3 2015

**THESE**

**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement  
par

**Mlle BELLAY Audrey**

**Impact de l'exposition au chlordécone dans l'augmentation  
de l'incidence du cancer de la prostate aux Antilles**

18 avril 2014

Directeur de thèse: Mr SALLES Bernard

**JURY**

Président : Mr SALLES Bernard  
1er assesseur : Mme BOUTET Elisa  
2ème assesseur : Mr CARME Jean

## Remerciements

Tout d'abord, je remercie mon directeur de thèse, Mr Bernard Salles pour toute l'aide méthodologique et scientifique qu'il m'a apporté tout le long de la réalisation de cette thèse. Ses contributions pertinentes et éclairées m'ont permis de structurer mon sujet, de l'enrichir et d'aboutir à la réalisation de ce travail. Mme Elisa Boutet et Mrs Jean Carme ont accepté avec grande gentillesse de faire partie du jury de thèse, pour leur disponibilité et l'intérêt qu'ils portent à ce travail de fin d'études, je leur en suis très reconnaissante. Je tiens à remercier également le Docteur Clarisse Joachim du Registre général des cancers de la Martinique et l'équipe du Registre pour la disponibilité et l'aide apportée.

Grâce au soutien sans failles et aux encouragements de ma famille, en particulier de mes parents, j'ai pu débiter ce travail de recherche scientifique et le mener à bien tout au long de ces derniers mois. Je les remercie pour la confiance qu'ils m'ont accordée dans mes choix et mon travail tout au long de mon cursus universitaire. Un grand merci à toute ma famille pour leur bienveillance et leur soutien durant la réalisation de cette thèse et durant ces années d'études universitaires en particulier à ma Mamie, à ma Mimi, à Lionel, à Adeline, à Astrid, aux Bellay de Ducos et du Coudray, aux Manyri du Morne Capot. Un remerciement tout particulier à ma cousine Astrid pour la relecture, et pour tous les bons moments qui ont ponctué et animé la vie étudiante. Merci également à ma sœur et mon frère pour leurs encouragements et l'intérêt porté à mon travail tout le long de l'élaboration de cette thèse, leur bienveillance fraternelle représente pour moi une source de motivation qui me pousse à atteindre mes objectifs.

Que seraient les études sans les amis avec qui on étudie et surtout on rigole, on monologue, on philosophie, on sort, on fait du sport, on danse, on shoppingue...Je pense que vous vous reconnaîtrez toutes dans au moins un de ces moments inoubliables, alors pour votre gentillesse et votre amitié, un grand merci à ma binôme Sophie, à Claire, à Ombeline, à Bénédicte, à Lucie, à Myriam, à Aurélia (merci pour la relecture !), à Cécile, à Madly, à Soraya et tous ceux et celles qui m'ont fait vivre de chouettes moments.

Enfin, un remerciement tout particulier à Karmaveer pour le soutien indéfectible jours après jours qu'il m'a apporté lors de la réalisation de cette thèse, je tiens à le remercier chaleureusement.

## Table des matières

Introduction .....	12
1) Utilisation des pesticides organochlorés aux Antilles .....	13
a) Chlordécone et autres organochlorés utilisés aux Antilles : de l'autorisation à l'interdiction .....	13
i) Autorisation du chlordécone en France .....	13
ii) Intensification de l'utilisation du chlordécone puis interdiction .....	14
iii) Organochlorés utilisés aux Antilles .....	15
(1) HCH et ses isomères .....	16
(2) Aldrine et Dieldrine .....	16
(3) Perchlordécone .....	17
b) Signes d'alerte d'une catastrophe à venir .....	17
i) Scandale du chlordécone aux Etats-Unis : catastrophe d'Hopewell .....	17
ii) Rapports d'alerte en France .....	18
c) Découverte de la pollution par le chlordécone .....	19
i) Découverte de la pollution environnementale .....	19
ii) Contamination de l'alimentation: la population exposée .....	20
(1) Découverte de la contamination alimentaire .....	20
(2) Estimation de l'exposition de la population .....	21
2) Caractérisation des pesticides organochlorés et toxicité .....	22
i) Famille chimique et propriétés physico-chimiques des organochlorés .....	22
ii) Profil toxicologique .....	24
(1) Toxicité aigüe .....	24
• Animal .....	24
• Homme .....	25
(2) Toxicité chronique .....	25
• Animal .....	26
• Homme .....	26

(3)	Neurotoxicité des pesticides organochlorés .....	27
(4)	Chlordécone et toxicité hépatique .....	30
iii)	Propriétés physico-chimiques et modes de transfert dans l'environnement.....	32
(1)	Pollution des sols.....	34
(2)	Pollution de l'eau .....	34
(3)	Pollution atmosphérique.....	35
(4)	Accumulation dans la chaîne alimentaire.....	36
iv)	Contamination de l'environnement et des ressources alimentaires aux Antilles par les pesticides organochlorés .....	37
(1)	Contamination de l'environnement.....	38
•	Contamination des sols.....	38
•	Contamination des ressources aquatiques .....	40
(2)	Transfert de la contamination aux aliments .....	41
•	Contamination des végétaux .....	41
•	Contamination de la faune aquatique .....	42
3)	Exposition alimentaire de la population générale aux pesticides organochlorés.....	44
a)	Evaluation de l'exposition alimentaire aux organochlorés .....	45
i)	Evaluation de l'exposition alimentaire au chlordécone.....	45
(1)	Evaluation de l'exposition de la population générale .....	45
(2)	Evaluation de l'exposition des jeunes enfants de 18 mois .....	47
ii)	Evaluation de l'exposition alimentaire à d'autres pesticides.....	49
b)	Gestion du risque lié à la contamination alimentaire .....	50
i)	Réglementation de la production agricole, de la pêche et de l'élevage.....	50
(1)	Production agricole : professionnels de l'agriculture, « Jardins Familiaux »... 51	
•	Réglementation pour les professionnels de l'agriculture .....	51
•	Programme « Jardins Familiaux » (JAFA) .....	51
(2)	Réglementation de la pêche en eau douce et maritime .....	52
•	Pêche maritime .....	52

• Pêche en eau douce.....	55
(3) Réglementation de l'élevage .....	55
ii) Contrôle de conformité des aliments mis sur le marché.....	55
(1) Limites maximales en résidus .....	56
(2) Prélèvements .....	56
4) Exposition aux pesticides organochlorés et cancer de la prostate .....	57
a) Epidémiologie .....	58
i) Epidémiologie du cancer de la prostate.....	58
(1) Au niveau mondial .....	58
• Incidence du cancer de la prostate.....	58
• Mortalité du cancer de la prostate .....	59
(2) En France métropolitaine .....	60
• Incidence du cancer de la prostate.....	60
• Mortalité du cancer de la prostate .....	61
(3) Aux Antilles : Guadeloupe et Martinique .....	61
• Incidence du cancer de la prostate.....	61
• Mortalité du cancer de la prostate .....	65
ii) Epidémiologie du cancer de la prostate en corrélation avec une exposition aux pesticides organochlorés .....	66
(1) Corrélation entre exposition aux pesticides organochlorés et cancer de la prostate à travers le monde.....	66
(2) Exposition au chlordécone et cancer de la prostate en Guadeloupe.....	68
b) Cancer de la prostate : un cancer hormono-dépendant .....	70
i) Notions sur le cancer de la prostate .....	70
(1) Structure et fonctions de la prostate .....	70
(2) Histopathologie du cancer de la prostate.....	72
• L'adénocarcinome prostatique .....	72
• Les lésions de néoplasie intra-épithéliale (PIN).....	74

(3) Dépistage.....	74
• Bilan initial.....	75
• Confirmation du diagnostic.....	77
• Bilan d'extension.....	78
ii) Hormones stéroïdiennes sexuelles et développement du cancer de la prostate.....	78
(1) Les androgènes.....	79
• Rôle des androgènes dans le développement du cancer de la prostate.....	79
• Polymorphisme génétique associé à la voie androgénique et cancer de la prostate.....	88
(2) Les œstrogènes.....	91
• Rôle des œstrogènes dans le cancer.....	91
• Polymorphisme génétique associé à la voie des œstrogènes et cancer de la prostate.....	96
iii) Traitements du cancer de la prostate.....	96
(1) Traitements à visée curative.....	97
• La prostatectomie.....	97
• La curiethérapie.....	97
• La radiothérapie externe.....	97
• L'hormonothérapie.....	99
• La chimiothérapie.....	100
(2) Traitement curatif différé.....	100
• Surveillance active.....	100
• Abstention-surveillance clinique.....	101
iv) Prévention du cancer de la prostate et dépistage individuel.....	101
(1) Facteurs de risque du cancer de la prostate.....	101
(2) Signes cliniques d'alerte.....	101
(3) Balance bénéfices-risques du dépistage individuel.....	102
c) Pesticides organochlorés : perturbateurs endocriniens.....	103

i) Pesticides organochlorés et voie des œstrogènes .....	103
(1) Interaction des organochlorés avec les récepteurs ER- $\alpha$ et ER- $\beta$ .....	103
• Agonistes ER- $\alpha$ .....	104
• Antagonistes ER- $\beta$ .....	104
(2) Modulation de l'activité de l'aromatase par les organochlorés.....	106
(3) Activation de ER- $\alpha$ et angiogenèse .....	106
ii) Pesticides organochlorés et voie androgénique .....	109
(1) Inhibition du récepteur aux androgènes .....	109
(2) Modulation du métabolisme des androgènes .....	111
5) Population antillaise : contribution de l'exposition aux organochlorés dans la forte incidence du cancer de la prostate.....	113
a) Susceptibilité génétique ethnique des populations.....	113
i) Polymorphisme génétique au sein des populations d'origine africaine subsaharienne .....	114
ii) Polymorphisme génétique au sein de la population multi-ethnique antillaise .....	115
b) Culture bananière et produits phytosanitaires : la population antillaise exposée.....	116
i) Exposition de la population aux pesticides organophosphorés .....	117
ii) Pression parasitaire forte dans les bananeraies : usage des produits phytosanitaires et alternatives .....	118
(1) Cercosporiose noire et épandage aérien aux Antilles .....	118
(2) Lutte contre le charançon du bananier: exemple de lutte intégrée.....	120
Conclusion.....	122
Ressources bibliographiques .....	124

## **Table des annexes**

<b>Annexe 1: Critères de classification des substances cancérigènes (16).....</b>	<b>130</b>
<b>Annexe 2: Taux d'incidence standardisé mondial du cancer par sexe, localisation et région en 2008 (56) .....</b>	<b>131</b>
<b>Annexe 3: Taux de mortalité standardisé mondial par sexe, localisation et région en 2008 (56) .....</b>	<b>132</b>
<b>Annexe 4: Classification TNM du cancer de la prostate, 2009 (69).....</b>	<b>133</b>
<b>Annexe 5 : Gènes impliqués dans la biosynthèse et dans le métabolisme au sein de la voie androgénique (93).....</b>	<b>134</b>



## Liste des abréviations

ADI : admissible daily intake  
AFSSA : Agence française de sécurité sanitaire des aliments  
AJMT : apport journalier maximal théorique  
AMPc : adénosine monophosphate cyclique  
AMREC : Association martiniquaise pour la recherche épidémiologique sur le cancer  
APV : autorisation provisoire de vente  
ARE : androgen responsive element  
BCRP : breast cancer resistance protein  
CALBAS : comportement alimentaire dans le sud de la Basse-Terre en Guadeloupe  
Cdk : cyclin-dependent kinase  
CPAI : cancer de la prostate androgéno-indépendant  
CYP : cytochrome  
DAT : dopamine active transporter  
DDD : dichlorodiphenyldichloroéthane  
DDE : dichlorodiphenyldichloroéthylène  
DDT : dichlorodiphényltrichloroéthane  
DES : diethylstilbestrol  
DHT : dihydrotestostérone  
DJA : dose journalière admissible  
DSDS : Direction départementale de la santé et du développement social  
E1 : œstrone  
E2 : œstradiol  
EPA : Environmental protection agency  
ER : estrogen receptor  
ESCAL : enquête sur la santé et les comportements alimentaires en Martinique  
FADD: fas-associated death domain  
FAO: Food and agriculture organization of the United Nations  
GDP: guanosine diphosphate  
GEF : guanosine nucleotide exchange factor  
GTP : guanosine triphosphate  
HAS : Haute autorité de santé  
HBP: hypertrophie bénigne de la prostate

HCH: hexachlorocyclohexane  
IARC: International agency for research on cancer  
Ifremer : Institut français de recherche pour l'exploitation de la mer  
IGF : insuline-like growth factor  
INSERM: Institut national de la santé et de la recherche médicale  
INCa : Institut national du cancer  
INRA : Institut national de la recherche agronomique  
InVS : Institut national de veille sanitaire  
JAFA: jardins familiaux  
LMR: limite maximale en résidus  
LOAEL: lowest observed adverse effect level  
MASPIN: mammary serine protease inhibitor  
MMP2: métalloprotéinase-2  
MRP2: multidrug resistance-associated protein 2  
NK: natural killer  
NO: oxyde nitrique  
NOAEL: no observed adverse effect level  
OCPs: pesticides organochlorés  
OCT1 : organic cation transporter 1  
Pa : Pascal (unité)  
PCB : polychlorobiphényles  
P-gp: P-glycoprotéine  
PIP3 : phosphatidylinositol-3,4,5-triphosphate  
PIN : lésions néoplasiques intra-épithéliales  
PKB : protéine kinase B  
POP: polluant organique persistant  
ppm: partie par million  
PSA : prostate specific antigen  
PTEN: phosphatase end tensin homologue deleted on chromosome 10  
PXR: pregnan X receptor  
RA : récepteur aux androgènes  
REL: réticulum endoplasmique lisse  
ROS : reactive oxygen species  
SEPPIC : Société d'exploitation pour les produits de l'industrie

SNC : système nerveux central

SNP: single nucleotide polymorphism

SRD5A1: stéroïde-5 $\alpha$ -réductase de type 1

SRD5A2: stéroïde-5 $\alpha$ -réductase de type 2

TNF: tumor necrosis factor

TR: toucher rectal

VEGF: vascular endothelial growth factor

VTR : valeur toxicologique de référence

## Introduction

Aux Antilles durant près de trois décennies, le chlordécone, pesticide de la famille des organochlorés, a été utilisé afin de lutter contre le charançon qui s'attaque aux bananeraies et entraîne la perte des cultures. Aux Etats-Unis, le chlordécone a été interdit de production et d'usage depuis 1977 du fait des risques encourus pour la santé humaine et l'environnement. Cependant aux Antilles, des quantités très importantes de chlordécone ont été appliquées jusqu'en 1993, entraînant une contamination globale de l'environnement, insoupçonnée pendant de très nombreuses années. L'exposition de la population antillaise au chlordécone s'est alors faite au travers de l'alimentation et la consommation d'eau potable, fortement contaminées. La substance est considérée comme potentiellement cancérigène du fait des données de cancérogenèse chez l'animal. De plus, elle interagit avec le système neuro-endocrinien et est caractérisée comme « perturbateur endocrinien ». La population antillaise a ainsi subi une exposition chronique durant de nombreuses années à une substance reconnue comme toxique et potentiellement cancérigène. Il apparaît alors nécessaire de déterminer les potentiels effets néfastes sur la population notamment dans la survenue des cancers. En effet, le cancer de la prostate représente la localisation la plus fréquente en termes d'incidence et de mortalité chez les hommes en 2008, avec les taux d'incidence les plus élevés au monde en Martinique et en Guadeloupe. Ces taux records d'incidence du cancer de la prostate pourraient être la résultante de la combinaison de facteurs génétiques et environnementaux. L'origine ethnique subsaharienne de la population antillaise pourrait en effet constituer un facteur de risque dans le développement du cancer de la prostate. De plus, l'exposition chronique à des doses importantes de chlordécone apparaît comme un élément d'explication majeur de la forte incidence du cancer de la prostate dont le développement est hormono-dépendant. Cette hypothèse est confirmée par une étude épidémiologique cas-témoins réalisée en Guadeloupe qui établit une relation significative entre l'exposition au chlordécone et la survenue du cancer de la prostate. In vitro et in vivo, l'action des pesticides organochlorés au niveau des voies hormonales impliquées dans le développement tumoral prostatique permet d'entrevoir une possible explication entre l'exposition au chlordécone et l'augmentation du risque de cancer.

## 1) Utilisation des pesticides organochlorés aux Antilles

### a) Chlordécone et autres organochlorés utilisés aux Antilles : de l'autorisation à l'interdiction

Le chlordécone est autorisé pour la première fois en 1972 aux Antilles dans la lutte du charançon du bananier « *Cosmopolites sordidus* » (1,2). Il s'agit d'un insecte phytophage qui s'attaque de façon pernicieuse au bulbe de la plante et entraîne sa destruction. Bien qu'il s'agisse d'une situation provisoire, le pesticide est utilisé de façon intensive jusqu'en 1993 face à une pression parasitaire forte et en l'absence d'alternative satisfaisante.

#### i) Autorisation du chlordécone en France

Le chlordécone est commercialisé à partir de 1958 aux Etats-Unis par la société américaine Dupont de Nemours sous le nom de kepone® ou GC-1189 (1,2). La majorité de la production est destinée à l'exportation dont 80% à destination de l'Allemagne qui l'utilise dans la lutte du doryphore de la pomme de terre dans les pays de l'est. L'usage sur le sol américain est limité aux cultures agricoles non alimentaires telles que le tabac, les plantes d'ornement. Des exportations sont également faites vers le Commonwealth de Porto Rico afin de lutter contre le charançon du bananier.

A partir de 1968, une demande d'homologation du kepone®, spécialité composée de 5% de chlordécone, est demandée en France par la société SOPHA basée en Martinique. Des essais de la molécule aux Antilles et au Cameroun ont montré de très bons résultats comparés aux autres pesticides utilisés. La commission d'études de l'emploi des toxiques juge le dossier incomplet et le rejette par manque de données présentées. La demande d'homologation fait l'objet à nouveau d'un deuxième rejet en 1969, cette fois-ci pour des raisons liées à des effets toxiques cumulatifs constatés chez le rat et du fait de l'appartenance du chlordécone à la famille des organochlorés dont le caractère persistant dans l'environnement est déjà connu. La substance est alors inscrite sur la liste A des substances vénéneuses (substances toxiques).

En avril 1971, la commission donne l'autorisation de commercialisation et d'utilisation du chlordécone sous la forme d'appât de 27 mg de chlordécone par boîte de 22g d'appât dans la lutte de la blatte, la molécule est alors déclassée du tableau A (substance toxique) vers le tableau C (substance dangereuse).

A cette période, l'ensemble des produits à base d'hexachlorocyclohexane (HCH) et d'autres organochlorés (DDT, chlordane, heptachlore, aldrine, dieldrine) sont interdits d'usage en France compte tenu de leur toxicité et leur persistance dans les sols.

En février 1972, une demande d'homologation du kepone® est accordée à la société SEPPIC basée en Martinique dans la lutte du charançon du bananier. Il s'agit alors d'une autorisation provisoire de vente (APV) d'un an avec des recommandations précises qui stipulent le suivi des résidus en pesticides dans la banane. Cette homologation arrive au moment où prend fin la prolongation de l'usage des spécialités à base de HCH aux Antilles.

La réévaluation de l'APV de la spécialité kepone® se fait en 1976 avec un retard de trois ans du fait de la surcharge de travail auquel doit faire face la commission. L'APV est à nouveau prolongée pour une durée d'un an.

## **ii) Intensification de l'utilisation du chlordécone puis interdiction**

Le cyclone David en 1979 et le cyclone Allen en 1980 entraînent une pression parasitaire forte sur les cultures bananières. L'utilisation du chlordécone est alors intensifiée avec l'approbation des pouvoirs publics. En 1981, une nouvelle spécialité le curlone® dosée à 5% de chlordécone est homologuée par la commission des toxiques et autorisée à la commercialisation. Cette autorisation se fait à la demande des Etablissements Laurent de Lagarique basés en Martinique.

Cette homologation se fait dans un contexte de fortes pressions des producteurs agricoles qui réclament des produits efficaces autres que ceux autorisés le lindane et le pyrimiphos-éthyl.

Par la suite, l'utilisation du curlone® est interdite en septembre 1989 par la commission des toxiques et l'homologation est retirée en février 1990 avec un délai de deux ans pour l'arrêt complet de son utilisation aux Antilles. Successivement, deux dérogations en mars 1992 et février 1993 vont prolonger son utilisation jusqu'en septembre 1993.

Le chlordécone est produit de 1958 à 1976 par la société Allied Chemical aux Etats-Unis. Suite à la fermeture de l'usine, la production du chlordécone destinée aux Antilles est réalisée dans une usine au Brésil. La majorité de la production est exportée vers l'Europe, l'Asie, l'Afrique et l'Amérique latine. Il est utilisé dans les régions tropicales pour lutter contre le charançon du bananier et dans diverses régions dans le monde contre une grande variété d'ennemis des cultures notamment dans la lutte contre le doryphore de la pomme de terre en Europe, également en usage domestique comme piège à fourmis et à cafards. Sa production et

son utilisation semblent avoir cessé dans la plupart des pays depuis la fin des années 1980, cependant il est encore possible que certains pays en voie de développement en produisent et l'utilisent encore à des fins agricoles, bien qu'aucune activité dans ce genre n'ait été signalée (3).

Les quantités de chlordécone utilisées aux Antilles ont été très importantes durant ces décennies. Le traitement se fait au pied du bananier avec une solution contenant 30g de kepone® à 5% soit 1,5 g de chlordécone (4). Un trempage des souches avec une suspension de pesticide est également réalisé avant la plantation. Des estimations des quantités de chlordécone apparaissent dans plusieurs rapports (4,5). Ils font état de 150 tonnes de chlordécone utilisées de 1974 à 1978 aux Antilles. Cependant, l'ensemble des hectares n'ont pas été systématiquement traités, l'estimation d'un quart des surfaces traitées par année semble concorder avec le stock importé d'environ 75 tonnes de chlordécone. Par la suite, de 1981 à 1993 environ 180 tonnes de chlordécone auraient été répandues d'après les estimations du rapport de l'OPECST (Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques) (1,2). Cela représente une quantité d'environ 255 tonnes de chlordécone utilisées de 1974 à 1993.

### **iii) Organochlorés utilisés aux Antilles**

Dans les années 60, divers pesticides de la famille des organochlorés sont utilisés aux Antilles dans la lutte contre le charançon du bananier et également contre la fourmi manioc (Guadeloupe) et la fourmi de l'ananas (Martinique).

Les isomères de l'hexachlorocyclohexane (en mélange  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ -HCH, appelé HCH technique), le  $\gamma$ -HCH (lindane), l'aldrine, la dieldrine, et le chlordécone sont principalement utilisés contre le charançon du bananier (1,2,4).

A partir de 1965, les insecticides tels que l'HCH technique, l'aldrine, la dieldrine deviennent moins efficaces, ce qui nécessite d'utiliser des quantités croissantes de produit. Seul le lindane montre alors encore une certaine efficacité dans la lutte contre le charançon.

Par la suite à partir de 1971, l'utilisation de l'HCH technique, de l'aldrine et de la dieldrine à des fins agricoles est interdite en France métropolitaine. Cette interdiction est assortie d'une prolongation de l'autorisation de l'utilisation des spécialités à base d'HCH aux Antilles jusqu'en décembre 1973.

A partir de 1972, le chlordécone est principalement utilisé, il présente alors une activité très supérieure comparée aux pesticides utilisés auparavant et constitue une alternative face à l'interdiction d'utilisation des pesticides à base d'HCH.

### **(1) HCH et ses isomères**

L'HCH technique (mélange des isomères du HCH) a été utilisé largement dans le passé en tant qu'insecticide, l'isomère le plus actif étant le  $\gamma$ -HCH (3). La production de HCH technique a progressivement diminué à partir des années 1970 (interdiction totale en France en 1988), remplacée par le lindane (concentration en  $\gamma$ -HCH supérieure à 99%). A l'heure actuelle, la production de HCH technique a cessé dans le monde. L' $\alpha$ -HCH et le  $\beta$ -HCH sont alors devenus des sous produits de la production du lindane. Les stocks de HCH et de ses isomères à travers le monde sont cependant très importants en Suisse, en République tchèque, en Roumanie et au Maroc du fait notamment de l'inefficacité des procédés de production.

Jusqu'au début des années 2000, la production de lindane et son utilisation sont généralisées à travers le monde (3). Par la suite, son usage a fortement diminué et il a été interdit dans de nombreux pays dont la France en 1998. Il est cependant encore produit par certains pays en voie de développement comme l'Inde. Il est utilisé actuellement dans le traitement antiparasitaire animal et humain (gales, tiques, puces, poux) aux Etats-Unis et au Canada. En Thaïlande, la molécule est encore utilisée à des fins domestiques et dans des programmes de santé publique, en Chine et en Inde dans des usages réglementés en agriculture.

### **(2) Aldrine et Dieldrine**

L'aldrine et la dieldrine sont fabriqués à partir de 1950 et sont utilisés dans le monde entier jusqu'au début des années 1970 pour lutter contre les insectes terrestres des cultures de maïs et de pomme de terre (3,6). Ils protègent également efficacement les structures en bois et les fondations d'immeuble contre les termites.

L'aldrine est métabolisé rapidement en dieldrine par les végétaux et les animaux. Il est donc rare de retrouver des résidus d'aldrine dans les aliments et les animaux. A l'heure actuelle, l'aldrine et la dieldrine sont interdits dans de nombreux pays.

En France, la dieldrine et l'aldrine sont interdits en agriculture depuis 1972 (arrêté du 2 octobre 1972) (7). Par la suite, ils ont continué à être utilisés comme insecticides non agricoles notamment dans la lutte des insectes xylophages (protection des charpentes) et des



termites (traitement des fondations d'immeuble) jusqu'à l'interdiction sur le marché et d'utilisation réglementée par décret n°92-1074 du 2 octobre 1992 (8).

### **(3) Perchlordécone**

Le mirex® (perchlordécone à 0,45%) a bénéficié d'autorisation provisoire de vente avant d'être homologué en juillet 1975 dans la lutte contre les fourmis manioc (*Acromyrmex octospinosus*) en Guadeloupe et en Guyane (4). Le perchlordécone a également été utilisé contre la fourmi de l'ananas (*Pheidole megacephala*) en Martinique (perchlordécone à 0,30%).

Dans la lutte contre la fourmi manioc, les granulés contenant la substance sont déposés à l'entrée du nid puis celui-ci est rebouché après l'opération, concernant la fourmi de l'ananas il s'agit d'un traitement des sols avant culture.

Le perchlordécone est un insecticide d'ingestion dont l'activité par contact est faible (3). On l'a surtout utilisé contre la fourmi de feu dans le sud-est des Etats-Unis, mais également contre la fourmi coupeuse de feuilles (également appelée fourmi manioc) en Amérique du Sud, contre le termite moissonneur en Afrique du Sud, contre la fourmi moissonneuse aux Etats-Unis et contre la cochenille de l'ananas à Hawaii. La molécule est également utilisée comme produit ignifuge dans les plastiques, le caoutchouc, le papier peint et les matériaux électriques. Tout comme le chlordécone, sa production semble avoir cessé dans le monde, il est cependant possible que des pays en voie de développement l'utilisent toujours. Son utilisation est interdite en France depuis 1990.

### **b) Signes d'alerte d'une catastrophe à venir**

Plusieurs événements sont venus mettre en lumière la toxicité et la dangerosité du chlordécone pour l'environnement et pour l'Homme. Cependant, ces données scientifiques n'ont pas été prises en considération par les autorités compétentes et l'utilisation du chlordécone a été poursuivie.

#### **i) Scandale du chlordécone aux Etats-Unis : catastrophe d'Hopewell**

Durant les années 1970, un scandale sanitaire et environnemental révèle la dangerosité du chlordécone (1,2). En effet, l'usine de Hopewell aux Etats-Unis qui produit le chlordécone est fermée en 1975 suite à un incident. De nombreux employés sont alors intoxiqués, victimes de troubles neurologiques : tremblements, nervosité, irritabilité. L'environnement est également

touché avec la pollution de la James River et de la Chesapeake Bay. Lors du procès en 1976-1977 de la société Allied Chemical qui exploite l'usine, des données toxicologiques relatives au chlordécone sont révélées. Elles mettent en évidence l'accumulation de la molécule dans les tissus des mammifères, l'induction de tremblements, de spasmes musculaires et de stérilité chez les animaux de laboratoire. De nombreux rapports des institutions américaines confirment le caractère très toxique de la molécule, notamment l'existence d'effets toxiques cumulatifs et différés sur le système nerveux et la reproduction dans un grand nombre d'espèces animales ainsi que des effets cancérigènes chez le rongeur. En 1977, l'EPA (Environmental Protection Agency) aux Etats-Unis interdit la production, la vente ainsi que la commercialisation du kepone® du fait des risques encourus pour la santé humaine et pour l'environnement. En 1979, le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) basé à Lyon inscrit le chlordécone dans la classe 2B des substances potentiellement cancérigènes pour l'Homme d'après les expérimentations sur les animaux (**Annexe 1**).

Malgré l'ensemble de ces éléments qui mettent en évidence la toxicité du chlordécone, le pesticide est utilisé de façon intensive durant cette période aux Antilles.

## **ii) Rapports d'alerte en France**

A cette même période, des rapports publiés en France soulignent la nécessité de recherches approfondies sur la molécule et sa propagation dans les milieux compte tenu des données de contamination de l'environnement et des espèces animales aux Antilles.

Le rapport publié par Mr Snegaroff en 1977 met en lumière la présence de résidus en HCH et en chlordécone dans les sols des cultures bananières et dans les rivières en Guadeloupe (5). Il insiste sur la nécessité d'études approfondies sur leurs voies de dégradation, la possibilité de migration dans les sols et dans les cours d'eau ainsi que les effets potentiels sur la faune aquatique.

***« Il serait donc intéressant de démarrer une expérimentation pour apprécier les effets directs ou non de ce produit sur la faune aquatique, et d'étudier les propriétés d'adsorption, de dégradation, d'accumulation dans ce milieu. »***

---

En 1980, le rapport publié par Mr Kermarrec réalisé par l'INRA met en évidence la présence du chlordécone chez certains animaux notamment dans les muscles de rats et d'oiseaux à des teneurs supérieures à 10 ppm et dans les crustacés en Guadeloupe (4). Des résidus de pesticides organochlorés sont aussi mis en évidence dans les tissus adipeux humains en Martinique. Il alerte sur le risque potentiel de contamination de l'environnement par le chlordécone reconnu comme extrêmement rémanent, ainsi que le risque de contamination de la chaîne alimentaire et des conséquences pour l'Homme et les espèces animales.

*Il faut connaître les concentrations des divers polluants dans l'air, le sol, l'eau et les aliments, sans oublier que certaines maladies chroniques peuvent être liées à une faible exposition s'étendant sur des années.*

---

Il recommande la poursuite des recherches sur la contamination des milieux et les mécanismes de transfert des polluants ainsi que la mise en place de méthodes alternatives dans la lutte contre les prédateurs des cultures.

### **c) Découverte de la pollution par le chlordécone**

La problématique du chlordécone est révélée à partir de 1999 avec la découverte de la pollution des eaux de consommation en Martinique et en Guadeloupe (9,10). Dès lors, les pouvoirs publics et les différentes institutions de l'environnement et de la santé se sont mobilisés et ont collaboré à l'évaluation de la pollution, la caractérisation du niveau d'exposition de la population et des effets potentiels sur la santé.

#### **i) Découverte de la pollution environnementale**

Le rapport de la mission d'inspection de Mrs Balland, Mestres et Fagot en 1998 établit un risque potentiel de contamination par les pesticides pour tous les compartiments du milieu et pour les utilisateurs (11). Il met l'accent sur la nécessité d'investigations approfondies sur la contamination par les pesticides notamment le chlordécone et de leur incidence sur la santé.

Des campagnes d'analyse des eaux des rivières sont mises en place dans les deux départements en 1999 visant à approfondir les connaissances en termes de contamination (9,10). Elles mettent en lumière une contamination forte et étendue des ressources aquatiques par le chlordécone. Les premières analyses montrent de fortes contaminations en  $\beta$ -HCH et des pics de concentration pour le chlordécone dans les deux départements (12). Jusqu'à

présent ces pesticides pourtant très utilisés par le passé dans l'agriculture n'étaient pas recherchés lors des analyses.

Des mesures sanitaires d'urgence sont alors mises en place telles que la fermeture des captages les plus pollués, la limitation de l'usage de l'eau du circuit de distribution dans les communes les plus touchées, l'interconnexion des réseaux, la distribution d'eau en bouteille et l'installation de filtres à charbon (9,10).

De nombreux pesticides organochlorés sont également détectés à des valeurs supérieures aux limites préconisées dans les eaux souterraines (chlordécone,  $\beta$ -HCH, dieldrine et heptachlore époxyde) et dans les eaux superficielles (chlordécone,  $\beta$ -HCH) (13). Le chlordécone, le  $\beta$ -HCH, la dieldrine sont également retrouvés lors de l'analyse des sols des anciennes cultures bananières (9).

La pollution de l'environnement terrestre et aquatique par ces molécules a entraîné par contiguïté une contamination majeure de l'alimentation. Ainsi, le chlordécone est détecté à des taux importants dans de nombreux aliments notamment les légumes-racines et la faune aquatique marine et d'eau douce. La dieldrine et le  $\beta$ -HCH sont également retrouvés dans certains aliments, néanmoins dans une proportion très inférieure à la contamination par le chlordécone.

## **ii) Contamination de l'alimentation: la population exposée**

Le problème environnemental de la pollution des eaux s'est progressivement complexifié par la question de la contamination du sol et des ressources alimentaires (production agricole, faune aquatique). Au travers de son alimentation, l'ensemble de la population a été exposée de façon importante au chlordécone durant de nombreuses années.

### **(1) Découverte de la contamination alimentaire**

En mars 2002, une étude de la direction départementale de la santé et du développement social (DSDS) de la Martinique met en évidence la contamination des sols et de certains légumes-racines (dachines, choux caraïbe et patates douces) par le chlordécone (14). Elle fait une première évaluation de l'exposition de la population au travers de son alimentation. Des mesures préventives sont alors mises en place telles que l'obligation pour les agriculteurs d'analyser les sols avant de cultiver des plantes sensibles à la contamination par le chlordécone.

Dans les deux départements, les directions départementales de la consommation, de la concurrence et de la répression des fraudes (DDCCRF) mènent des actions auprès des distributeurs afin de vérifier que les produits végétaux vendus soient conformes (10). Suite aux contrôles induits par les arrêtés, 14 destructions de récolte ont lieu entre 2003 et 2005. A ce stade, la simple présence de chlordécone dans les denrées végétales entraîne la destruction des récoltes.

## **(2) Estimation de l'exposition de la population**

En juillet 2002, l'InVS et l'Afssa sont saisis par le ministère de la santé afin d'apporter un appui méthodologique à la réalisation d'une étude visant à évaluer les risques pour la population, liés à l'exposition aux insecticides organochlorés au travers de l'alimentation (10). Cette saisine aboutit à la mise en place en 2003 de l'étude ESCAL destinée à caractériser l'exposition alimentaire au chlordécone en étudiant les comportements alimentaires de la population martiniquaise (15), une étude similaire nommée CALBAS est réalisée en Guadeloupe.

En Juin 2004, l'InVS publie son rapport « Les insecticides organochlorés aux Antilles : identification des dangers et valeurs toxicologiques de référence (VTR) – état des connaissances » (16). Ce rapport permet d'identifier l'ensemble des effets toxiques du chlordécone et de d'autres pesticides organochlorés recensés dans les études toxicologiques internationales. Il propose une valeur toxicologique de référence pour une exposition chronique au chlordécone de 0,5 µg/kg de poids corporel/jour, établie sur la base d'un effet toxique rénal observé chez le rat. En exposition aiguë, une valeur de 10 µg/kg de poids corporel/jour est établie sur la base d'effets sur le système nerveux central et le développement observés chez le jeune rat. Ces limites tolérables d'exposition vont permettre de quantifier le niveau d'exposition de la population au travers de son alimentation et de déterminer si elle encoure un risque.

En août 2005, l'Afssa remet aux administrations un rapport avec une première évaluation de l'exposition alimentaire de la population martiniquaise au chlordécone et des propositions de limites maximales provisoires en résidus dans les principaux aliments vecteurs (17).

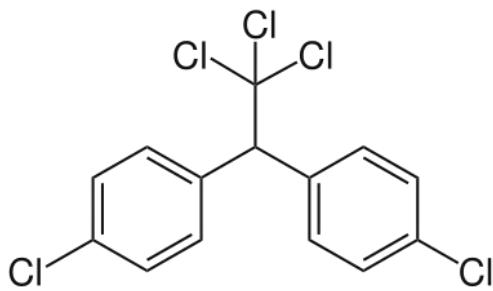
Les insecticides organochlorés tels que le chlordécone, la dieldrine, l'HCH et ses isomères ont été largement utilisés dans les bananeraies aux Antilles et à travers le monde pour leurs propriétés insecticides. La production et l'usage de ces molécules à la toxicité importante ont été au fil du temps interdites. En effet de part leurs caractéristiques physico-chimiques, ces molécules sont très rémanentes dans l'environnement et entraînent une contamination globale de l'environnement qui persiste encore de nos jours. Nous nous intéresserons par la suite plus particulièrement à certains organochlorés : le chlordécone, la dieldrine ainsi que le HCH et ses isomères. En effet, ces pesticides organochlorés utilisés dans le passé aux Antilles sont actuellement retrouvés dans l'environnement et dans l'alimentation dans des proportions différentes.

## **2) Caractérisation des pesticides organochlorés et toxicité**

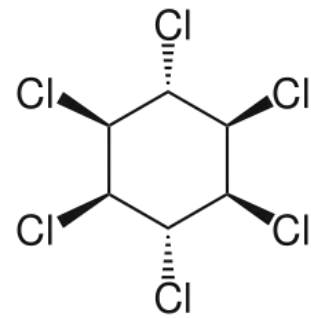
Les pesticides sont des substances visant à assurer la destruction des nuisibles tels que les animaux, les végétaux ou les micro-organismes notamment dans les cultures agricoles. En fonction de leur cible d'action ils prennent une appellation spécifique, dans le cas de la destruction d'insectes on parle d'insecticides. Les composés organochlorés ont été utilisés principalement pour leurs propriétés insecticides très efficaces (18).

### **i) Famille chimique et propriétés physico-chimiques des organochlorés**

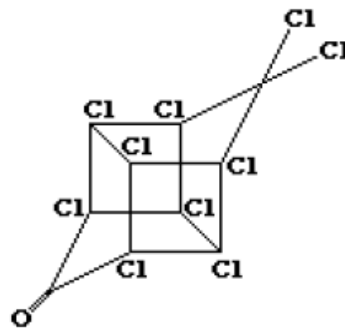
La famille des organochlorés se caractérise par une grande hétérogénéité de structures chimiques (18). Elle se compose de dérivés chlorés d'hydrocarbures cycliques ou aromatiques possédant dans leur structure au moins une liaison carbone-chlore. La substitution d'atomes de carbone par des atomes de chlore leur confère une grande stabilité chimique et un poids moléculaire élevé. On distingue trois groupes d'insecticides organochlorés en fonction de leur structure commune de base: les dérivés du dichlorodiphényléthane (DDT et ses métabolites : le DDD et le DDE, le methoxychlore) (**Figure 1**), ceux dérivés de l'hexachlorocyclohexane (HCH et ses isomères) (**Figure 2**) et les dérivés des cyclodiènes (chlordécone, perchlordécone, aldrine, dieldrine, heptachlore époxyde, chlordane, endosulfan) (**Figure 3**).



**Figure 1 : DDT**



**Figure 2 : Lindane ( $\gamma$ -HCH)**



**Figure 3 : Chlordécone**

Ce sont des produits solides, lipophiles et très peu hydrosolubles, très stables et peu biodégradables donc persistants dans l'eau, le sol et les végétaux (18).

Les organochlorés se distribuent principalement dans les tissus riches en graisses (tissus adipeux, foie, système nerveux central) du fait de leur forte lipophilie, ce qui entraîne une contamination de la chaîne alimentaire. Les molécules passent également au travers de la barrière placentaire et sont retrouvées dans le lait maternel.

De nombreuses molécules de la famille des organochlorés sont classées comme POP « polluants organiques persistants » d'après les dispositions de la convention de Stockholm de mai 2004 (19). Ce sont un ensemble de substances organiques qui sont persistantes dans l'environnement, bioaccumulables dans les tissus graisseux humains et animaux, mobiles sur de longues distances dans l'eau et dans l'air, et toxiques pour l'environnement et l'Homme.

Ce sont des substances dont l'utilisation doit être restreinte et qui nécessitent un suivi au long cours de part leur persistance dans l'environnement.

La dieldrine fait partie des 12 premiers POP à avoir été ciblés lors de l'établissement de la convention de Stockholm en 2004 (3,19). L' $\alpha$ -HCH, le  $\beta$ -HCH, le lindane ( $\gamma$ -HCH) et le chlordécone font partie des nouveaux POP acceptés lors du quatrième rassemblement de la convention en mai 2009. Ces pesticides sont inscrits sur l'annexe A de la convention visant l'élimination totale de leur production et de leur usage. Des dispositifs sont mis en place pour développer des solutions de remplacement si nécessaire et des mesures de gestion de la pollution. Une dérogation pour l'utilisation du lindane dans le traitement des poux et de la gale en deuxième ligne de traitement est autorisée, assortie de mesures réglementaires de précaution telles qu'un étiquetage approprié et une limitation de la quantité du conditionnement.

## **ii) Profil toxicologique**

Des études menées chez l'animal permettent de mettre en évidence le caractère toxique des molécules en cas d'exposition aiguë ou chronique (16). Chez l'Homme, ces informations proviennent des observations menées lors d'expositions accidentelles.

### **(1) Toxicité aiguë**

L'étude de la toxicité aiguë permet d'évaluer les effets nocifs sur les organes cibles des animaux et de déterminer la dose létale 50 (DL 50) exprimée en mg/kg de poids corporel (18). C'est l'estimation statistique d'une dose unique de produit supposée tuer 50% des animaux en expérimentation. Chaque lot d'animaux reçoit une dose unique différente de la substance à tester afin que la mortalité varie entre 0 et 100. Les animaux sont observés pendant 14 jours, l'instant et les circonstances de la mort sont relevés. D'après la relation dose-létalité, on détermine la dose qui correspond à 50% de mortalité (DL50). L'étude de la toxicité aiguë permet également de connaître la zone de toxicité de la substance considérée et les principaux organes cibles de la toxicité. Elle est utile à la fixation des doses à mettre en œuvre pour les tests de toxicité subaiguë, chronique et permet d'appréhender les possibles risques de la substance chez l'Homme.

- **Animal**

Lors d'expositions aiguës, l'ensemble des molécules (chlordécone, dieldrine, HCH et ses isomères) engendre des effets toxiques au niveau du système nerveux (tremblements, convulsions, coma) (16). De plus, on observe des troubles du développement embryofœtal à type de malformations, de problèmes d'ossification et de faibles poids de naissance, ainsi que



des décès in utero lors d'expositions répétées durant une courte période. Ces pesticides organochlorés engendrent également une toxicité hépatique à type d'hépatomégalie, de changement histologique des hépatocytes et d'induction enzymatique.

- **Homme**

Chez l'Homme, l'exposition accidentelle à de fortes doses de façon aiguë entraîne essentiellement des effets sur le système nerveux central avec des maux de tête, des nausées, des vomissements, des troubles moteurs avec une hyperexcitabilité motrice, des myoclonies, des tremblements puis l'apparition de convulsions tonico-cloniques généralisées en cas d'intoxications majeures (20).

## **(2) Toxicité chronique**

La toxicité chronique est évaluée par expérimentation généralement chez le rat. Si l'agent chimique est un reprotoxique, il est alors testé chez deux espèces animales dont l'une n'appartient pas à l'ordre des rongeurs, habituellement le rat EOPS et le chien de race Beagle (18). Des doses répétées fortes, intermédiaires et faibles sont administrées à différents lots d'animaux pendant une période de plus de 3 mois. Un lot ne reçoit pas la substance à tester et constitue le lot témoin. A la fin de l'essai, les animaux sont sacrifiés et leurs organes sont soumis à un examen anatomopathologique attentif afin de rendre compte des éventuels effets toxiques. Des études sur la toxicité fœtale et sur les fonctions de reproduction sont également menées. Pour tester l'effet cancérogène potentiel, l'expérimentation est conduite chez le rat pendant 2 ans.

L'objectif à terme de ces études de toxicité est de préciser le profil de toxicité chronique de la molécule (**Tableau 1**) et de définir la plus faible dose entraînant un effet toxique (LOAEL - Lower observe adverse effect level) et à partir de la LOAEL, calculer une dose sans effet toxique observé (NOAEL - no observed adverse effect level). La détermination de la NOAEL permet ensuite en appliquant des facteurs additionnels de sécurité (100 fois au moins) de définir des valeurs toxicologiques de référence (VTR) chez l'Homme telles que la dose journalière admissible (DJA ou ADI). Il s'agit pour une substance donnée de la dose journalière maximale par kilogramme de poids corporel que peut ingérer un individu sans encourir de risques pour sa santé.

- **Animal**

Lors d'expositions chroniques, les molécules organochlorés exercent une toxicité majeure au niveau du système nerveux central (tremblements, convulsions, hyperexcitabilité, anomalie du comportement) (18). Le foie est également le siège d'une toxicité importante (hépatomégalie, augmentation du réticulum endoplasmique lisse et de l'activité des protéines microsomales (CYP450)). De plus, elles induisent le développement de carcinomes hépatocellulaires. Les organochlorés entraînent également dans une moindre mesure une toxicité au niveau rénal : inflammation rénale, protéinurie et glycosurie. Les organes et les fonctions de la reproduction sont fréquemment altérés (atrophie testiculaire, dégénérescence des tubes séminifères, troubles de l'ovulation, atrophie ovarienne) et associés le plus souvent à une diminution de la fertilité chez l'animal.

**Tableau 1: Profil de la toxicité chronique des pesticides organochlorés chez l'animal**

	SNC	Hépatique	Rénale	Reproduction	Fertilité	Cancérogenèse
<b>Chlordécone</b>	+	+	+	+	+	+
				(M/F)	(F)	
<b>HCH isomères</b>	+	+	+	+	-	+
				(M/F)		
<b>Dieldrine</b>	+	+	-	?	+	+
					(M/F)	Souris

M : mâle/ F : femelle, (+) : présence d'effets, (-) : absence d'effets, (+/-) : incertitudes, (?): absence de données.

- **Homme**

Chez l'Homme, les effets de l'exposition chronique à ces pesticides proviennent des cas d'expositions professionnelles par voies respiratoire et cutanée (**Tableau 2**).

Comme chez l'animal, le système nerveux constitue un organe cible de la toxicité des organochlorés avec l'apparition de myoclonies, de faiblesses musculaires, de tremblements ainsi que des troubles visuels (difficultés de fixation) et des troubles psychologiques (anxiété, irritabilité, insomnie, hyperexcitabilité) (18). Les molécules exercent également une toxicité importante sur le foie (hépatomégalie, augmentation de l'activité enzymatique des microsomes, prolifération du réticulum endoplasmique lisse). Les effets sur la reproduction et sur la diminution de la fertilité sont encore assez méconnus. Les troubles de la reproduction

chez l'animal sont connus avec certitude laissant à penser que les molécules pourraient avoir ces mêmes effets toxiques chez l'Homme. Lors d'exposition chronique au chlordécone, des effets sur la spermatogenèse ont été observés (oligospermie et diminution de la mobilité des spermatozoïdes) sans effet cependant sur la fertilité.

Au vu des données de cancérogénèse chez l'animal, le principe de précaution est appliqué, la plupart des molécules étant classées comme probables cancérogènes chez l'Homme, catégorie 2B de la classification IARC (**Annexe 1**).

**Tableau 2: Profil de la toxicité chronique des pesticides organochlorés chez l'Homme**

	SNC	Hépatique	Rénale	Reproduction	Fertilité	Cancérogénèse
<b>Chlordécone</b>	+	+	-	+(M)	-	<b>2B (IARC)</b>
<b>HCH et ses isomères</b>	-	+	-	-	-	<b>2B (IARC) B2 (<math>\alpha</math>-HCH/ US EPA) C (<math>\beta</math>-HCH/ US EPA)</b>
<b>Dieldrine</b>	+	+/-	+	?	?	<b>3 (IARC) B2 (US EPA)</b>

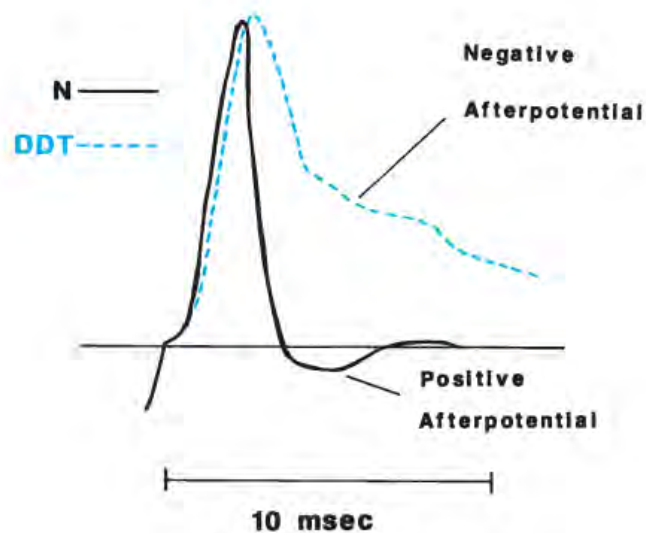
M: mâle/ F: femelle, (+) : présence d'effets, (-): absence d'effets, (+/-) : incertitudes, (?): absence de données

### (3) Neurotoxicité des pesticides organochlorés

Le système nerveux central constitue le principal organe cible de la toxicité des organochlorés lors d'expositions aiguës ou au long cours chez l'animal et chez l'humain. Cette neurotoxicité contribue aux propriétés insecticides efficaces de cette classe chimique.

Il est montré qu'au niveau neuronal, le DDT entraîne une repolarisation partielle de la fibre nerveuse sensitive (**Figure 4**), entraînant une dépolarisation rapide suite à des stimuli extérieurs avec l'apparition de tremblements et de convulsions (20). De plus, le DDT agirait au niveau du système nerveux périphérique en inhibant la pompe  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase impliquée dans la repolarisation membranaire, réduisant ainsi le transport intracellulaire du potassium et extracellulaire du sodium.

**Figure 4 : Influence du DDT sur la phase de repolarisation au niveau neuronal (20)**

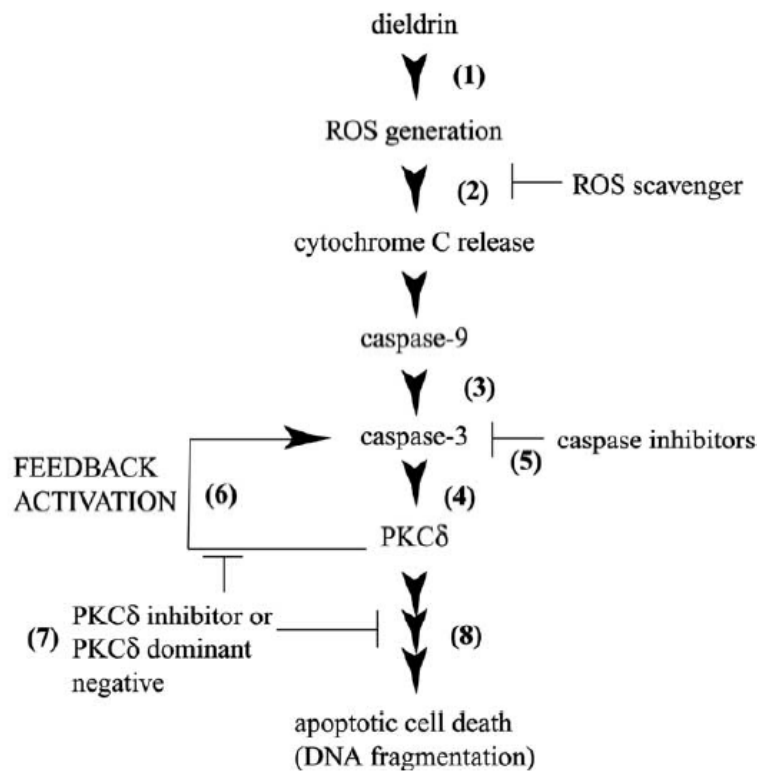


Les dérivés du cyclodiène et de l'hexachlorocyclohexane (en particulier le lindane) agiraient davantage au niveau du système nerveux central en exerçant une action antagoniste au niveau du récepteur GABA-A avec inhibition de l'influx d'ions chlorure (20). Ce qui entraîne une dépolarisation rapide et une hyperexcitabilité au niveau des membranes post-synaptiques.

Récemment, il a été démontré *in vitro* et *in vivo* que l'exposition à certains pesticides organochlorés (OCPs) tels que la dieldrine et le lindane pourrait constituer un facteur de risque de développement de la maladie de Parkinson (21,22,23). En effet, ces molécules sont retrouvées à des taux élevés au niveau du cerveau post-mortem de personnes atteintes de la maladie de Parkinson.

*In vitro*, au sein d'une lignée cellulaire PC12 dérivée de phéochromocytome de rat (possédant une analogie avec les neurones dopaminergiques), il est démontré que la dieldrine entraîne la mort des cellules dopaminergiques (21). En favorisant la formation d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), elle contribue au stress cellulaire avec la mise en place de phénomène d'apoptose au niveau de la cellule. Ainsi, la génération de ROS entraîne l'augmentation de la libération de cytochrome c dans le cytosol favorisant l'activation de la caspase 3, qui à son tour active par clivage la protéine kinase PKC $\delta$ , ce qui amène à l'apoptose de la cellule (Figure 5) (22).

**Figure 5 : Induction de l'apoptose par la dieldrine au sein de cellules dopaminergiques (22)**



De plus *in vitro*, il est mis en évidence que l'exposition à deux OCPs (la dieldrine et le lindane) augmente les effets délétères au niveau des cellules dopaminergiques par rapport à l'exposition à un seul OCP : diminution de la viabilité cellulaire et induction de la production de ROS majorées (24).

Parallèlement, au sein d'un modèle expérimental dérivé du cerveau de rat, il est montré que l'exposition à la dieldrine favorise le stress oxydatif avec une diminution du glutathion et l'augmentation de marqueurs de stress au niveau striatal, sans toutefois favoriser la mort cellulaire (23). De plus, on observe une diminution significative du taux de transporteurs de la dopamine (DAT), marqueur hautement sensible d'un dysfonctionnement au niveau dopaminergique. Ainsi, l'exposition à la dieldrine favoriserait *in vivo* l'altération de l'homéostasie dopaminergique au niveau neuronal et prédisposerait les neurones à des dommages ultérieurs. Chez l'Homme, l'exposition à un ou plusieurs pesticides organochlorés durant la vie pourrait par conséquent entraîner le dysfonctionnement des neurones dopaminergiques et constituer un facteur de risque de développement de la maladie de Parkinson.

#### **(4) Chlordécone et toxicité hépatique**

Avec le système nerveux, le foie constitue un organe cible de la toxicité des organochlorés, en particulier du chlordécone. Au niveau hépatique, la molécule interagit avec les récepteurs nucléaires entraînant une altération des voies du métabolisme hépatique des substances endogènes et des xénobiotiques.

##### ***Toxicocinétique du chlordécone***

Suite à une exposition par ingestion, contact avec la peau, ou inhalation, le chlordécone est rapidement absorbé dans l'organisme avec une distribution de façon préférentielle dans le foie et dans une moindre mesure dans le tissu adipeux, le tissu cérébral et les reins (3). Le caractère fortement lipophile de la molécule ainsi que sa fixation à l'albumine et aux lipoprotéines de haut poids moléculaire (HDL) permettraient d'expliquer l'accumulation privilégiée de la molécule dans le foie (16). De plus, la présence d'un groupe carbonyle (fonction cétone) fortement nucléophile au sein de la structure du chlordécone favoriserait l'interaction avec des résidus sulfhydryles tels que le glutathion hépatique et une séquestration importante du chlordécone au niveau du foie (25). Cette interaction expliquerait le fait que malgré une structure similaire et une forte lipophilie, le mirex se distribue préférentiellement au niveau du tissu adipeux, du fait notamment de l'absence de groupement carbonyle dans sa structure.

Au niveau hépatique, le chlordécone subit une métabolisation réductive en alcool par la chlordécone réductase, enzyme présente uniquement dans certaines espèces animales et chez l'Homme (3,16). L'élimination du métabolite produit se fait principalement par voie biliaire sous forme majoritairement non conjuguée. Il existe chez l'Homme des différences interindividuelles de l'activité de l'enzyme notamment entre individus d'origine caucasienne et japonaise (26). La protéine variante possède une activité de métabolisme moindre et résulte de la présence de deux SNPs (substitution nucléotidique C vers G) en position 434 et 931 de l'ADNc. Cette enzyme mutée est retrouvée de façon plus fréquente au sein de la population caucasienne où l'incidence du cancer de la prostate est plus élevée, par rapport à la population japonaise qui possède au contraire les taux d'incidence les plus faibles au monde. Ainsi, l'élimination moindre du chlordécone de l'organisme par la chlordécone réductase mutée pourrait davantage exposer les individus aux effets toxiques de la molécule.

### *Toxicodynamie du chlordécone au niveau hépatique*

Le foie joue un rôle primordial dans l'homéostasie du cholestérol chez les mammifères par la régulation de sa biosynthèse, son transfert hépatique à partir du plasma, sa distribution au niveau des tissus périphériques ainsi que son catabolisme en acides biliaires. In vivo chez la souris, le chlordécone entraîne une altération de la distribution tissulaire et hépatique du cholestérol avec une diminution de l'accumulation hépatique et parallèlement une augmentation de son excrétion biliaire sous forme inchangée (27).

La modulation du métabolisme des lipoprotéines par le chlordécone semble responsable de l'altération de l'homéostasie du cholestérol (28). Cette modulation du métabolisme résulte de l'interaction du chlordécone avec les récepteurs nucléaires tels qu'ER- $\alpha$  (estrogen receptor) et PXR (pregnane X receptor). Suite au traitement par chlordécone, on observe in vivo une diminution du cholestérol « non » HDL au niveau plasmatique sans différence significative du contenu plasmatique en apoB- 48/100. Aucune altération du cholestérol HDL plasmatique, ni aucune altération du contenu plasmatique en apoA-I ne sont mises en évidence.

Au niveau hépatique, le chlordécone et d'autres molécules de la famille des organochlorés interagissent également avec les voies d'élimination des xénobiotiques tant au niveau des enzymes du métabolisme qu'au niveau des transporteurs hépatiques. Ainsi suite à l'activation du récepteur nucléaire PXR, certains organochlorés tels que le chlordécone favorisent l'expression du gène codant pour le CYP3A4 impliqué dans le métabolisme des xénobiotiques et celui des androgènes (29). De plus, ils modulent l'activation des transporteurs hépatiques sinusoïdaux tels que le transporteur OCT1, et des ABC transporteurs au niveau canaliculaire (P-gp, MRP2, BCRP), entraînant alors respectivement une inhibition de l'efflux biliaire et de l'influx hépatique des substrats des transporteurs. La modulation de l'activité des transporteurs par les pesticides organochlorés se fait vraisemblablement selon un mécanisme de régulation protéique lié à l'activation du récepteur nucléaire PXR (30).

La modulation par le chlordécone de l'activité des cytochromes et des transporteurs hépatiques pourrait être à l'origine d'une altération du métabolisme et de l'élimination hépatobiliaires d'un certain nombre de xénobiotiques (médicaments, molécules chimiques) et de substances physiologiques (hormones, neurotransmetteurs) et de ce fait participer à la toxicité du chlordécone au niveau hépatique et des autres organes (30).

### iii) Propriétés physico-chimiques et modes de transfert dans l'environnement

La présence des organochlorés dans l'environnement est uniquement d'origine anthropique et liée à leurs diverses utilisations. La contamination de l'environnement et les modes de transfert entre les compartiments du milieu sont corrélés aux propriétés physico-chimiques des molécules (**Tableau 3**).

Les organochlorés sont des molécules de poids moléculaire élevé, ce qui leur confère une grande stabilité chimique (16). Ils possèdent une grande affinité pour les sols riches en matière organique, de plus ils ne se dégradent que très peu et de façon lente. Par conséquent, ils persistent très longtemps dans les sols pour des durées souvent supérieures à 10 ans. Ils sont pratiquement insolubles dans l'eau, ce qui a priori ne favorise pas leur passage dans les milieux aquatiques. Néanmoins, l'érosion des sols engendrée par le ruissellement peut participer à une arrivée importante dans le milieu aqueux de matières particulaires contaminées par les pesticides organochlorés. Les molécules ont tendance à s'accumuler dans les tissus riches en graisses des organismes vivants dont le tissu adipeux, le foie, le système nerveux central, aboutissant à la contamination de la chaîne alimentaire.

**Tableau 3: Propriétés physico-chimiques des pesticides organochlorés (16,31)**

	<b>Chlordécone</b>	<b>Dieldrine</b>	<b>Isomères du HCH</b>
<b>Solubilité (mg/L)</b>	3,0	0,11	8,0
<b>Log Koc</b>	3,38-3,415	6,67	3,37
<b>Pression de vapeur (mm Hg)</b>	$< 3 \times 10^{-7}$	$5,89 \times 10^{-6}$	$3,52 \times 10^{-5}$ ( $\alpha$ ) $5 \times 10^{-3}$ ( $\beta$ ) $9,4 \times 10^{-6}$ ( $\gamma$ )
<b>Constante loi de Henry (atm.m<sup>3</sup>/mol)</b>	$2,5 \times 10^{-8}$	$5,2 \times 10^{-6}$	$4,99 \times 10^{-4}$ ( $\alpha$ ) $1,8 \times 10^{-5}$ ( $\beta$ ) $2,1 \times 10^{-4}$ ( $\gamma$ )
<b>Log Kow</b>	4,50	6,2	4,14



### **Solubilité/ coefficient de partage Koc et affinité pour les sols**

La solubilité et le coefficient de partage carbone organique-eau (Koc) permettent de mettre en évidence l'affinité des molécules pour les sols (31).

Selon la classification FAO (Food and agriculture organization), la dieldrine correspond à une substance légèrement soluble (valeurs comprises entre 0,1 et 1mg/L). Le chlordécone et les isomères du HCH sont considérés comme moyennement solubles (valeurs comprise entre 1 et 10mg/L).

Le coefficient de partage carbone organique-eau (Koc) rend compte de la mobilité de la molécule dans le sol. Le coefficient de partage Koc est la constante de sorption (K) ramenée au pourcentage de carbone organique (OC) du sol. La constante de sorption (K) représente le rapport des concentrations de la substance dans le sol en  $\mu\text{g/g}$  et dans l'eau en  $\mu\text{g/cm}^3$ , elle s'exprime en  $\text{cm}^3/\text{g}$ . Ainsi, plus le coefficient de partage Koc est élevé, moins la substance est soluble dans l'eau et plus le potentiel de rétention de cette substance active sur la matière organique du sol est important. Selon la classification FAO, les pesticides considérés sont caractérisés par une faible mobilité dans le sol (valeurs de log Koc comprises entre 3 et 4 pour le chlordécone et les isomères du HCH).

### **Constante de Henry et volatilisation**

La constante de Henry (H) permet d'évaluer la tendance d'un produit à se volatiliser (31). Elle constitue le rapport entre la solubilité de la substance dans l'eau en  $\text{mol/m}^3$  et la pression de vapeur en Pa à la même température ( $H = \text{solubilité}/\text{pression de vapeur}$ ). Elle représente ainsi le rapport à l'équilibre entre la fraction molaire du produit dans l'air et la fraction molaire dans l'eau. La constante H est un indicateur de la volatilisation plus adapté que la pression de vapeur car elle prend en compte le comportement de la substance dans son milieu et de ce fait des facteurs pouvant influencer sur sa volatilisation. Plus la valeur de la constante est élevée, plus le produit a tendance à se volatiliser. Si la constante H est inférieure à  $10^{-5} \text{ Pa}\cdot\text{m}^3/\text{mol}$ , la substance est peu susceptible de se volatiliser. Le chlordécone avec une constante de l'ordre de  $10^{-8} \text{ Pa}\cdot\text{m}^3/\text{mol}$  est le pesticide le moins susceptible de se volatiliser, les autres molécules ont des constantes plus élevées et sont donc plus volatiles.

### **Coefficient de partage Kow et bioaccumulation**

Le log Kow (ou Koe) mesure la solubilité différentielle des substances dans deux solvants différents l'octanol et l'eau ( $\text{Kow} = \text{concentration dans l'octanol}/\text{concentration dans l'eau}$ )

(31). Plus la valeur de log Kow est élevée, plus la substance est lipophile et a tendance à s'accumuler dans les membranes biologiques des organismes vivants, donc plus le risque de bioaccumulation dans l'organisme est important. Ainsi, les pesticides considérés ont une forte affinité pour les tissus adipeux des organismes vivants et une tendance forte à l'accumulation dans les organismes (valeurs de log Kow élevées, supérieures à 3,5).

### **(1) Pollution des sols**

Les molécules possèdent une très bonne affinité pour les sols et les sédiments notamment riches en matière organique (**Tableau 3** : valeurs de log Koc élevées qui caractérisent des substances que faiblement mobiles dans l'eau avec une bonne affinité pour les sols riches en matière organique) (16). Les voies de dégradation des molécules à partir du sol diffèrent en fonction de la molécule considérée, de plus le processus de dégradation est partiel et relativement lent, ce qui fait d'eux des substances très rémanentes.

Le chlordécone se dégrade partiellement dans les sols par biodégradation anaérobie, cette dégradation amène à la formation de monohydrochlordécone (5 $\beta$ -hydrochlordécone) (3). Le chlordécone est résistant à la dégradation aérobie et est très persistant dans l'environnement. Concernant la dieldrine, elle subit une volatilisation importante à partir du sol (32).

Parmi les isomères du HCH, le  $\beta$ -HCH est l'isomère le plus persistant, suivi de l' $\alpha$ -HCH puis du lindane (3). La dégradation dans les sols se fait majoritairement par volatilisation (33,34). Ils subissent également une biodégradation sous l'action de micro-organismes dans des conditions anaérobies. Plusieurs études ont montré que l' $\alpha$ -HCH et le  $\beta$ -HCH pouvaient subir une dégradation aérobie, qui dans certains cas était même plus rapide que la dégradation anaérobie. De plus, l'humidité provoque des diminutions plus importantes de la teneur en  $\alpha$ -HCH, qui peuvent être attribuées à une volatilisation et/ou une dégradation microbienne accrues.

### **(2) Pollution de l'eau**

La contamination des eaux superficielles se fait à partir du ruissellement et de l'érosion des sols contaminés avec transfert des matières particulaires contaminées, riches en matière organique (16). En effet, les molécules sont peu solubles dans l'eau (**Tableau 3** : solubilités faibles et valeurs de log Koc élevées qui caractérisent des substances que faiblement mobiles dans l'eau avec une bonne affinité pour les sols riches en matière organique). De plus, le transport par les courants océaniques contribue à leur propagation à longue distance à travers les océans.

### (3) Pollution atmosphérique

Le chlordécone est peu volatil donc la dispersion à partir de milieux contaminés comme le sol ou l'eau peut être considérée comme négligeable (**Tableau 3** : pression de vapeur et constante de la loi de Henry faibles pour le chlordécone) (3). Il n'est pas susceptible de subir une photodégradation directe dans l'atmosphère.

La dieldrine et les isomères du HCH sont plus volatils (**Tableau 3**: pression de vapeur et constante de la loi de Henry plus élevées) et peuvent donc être retrouvés dans le compartiment atmosphérique par volatilisation à partir des sols contaminés notamment humides. Ils peuvent par la suite à nouveau contaminer les sols suite aux retombées atmosphériques (pluies, retombées particulières). Tout comme le chlordécone, ils ne sont pas susceptibles de subir une photodégradation dans l'atmosphère.

La dieldrine peut être transportée dans l'atmosphère sur de longues distances du fait de la présence de la molécule en phase gazeuse ou associée à des petites particules qui séjournent longuement dans l'atmosphère, de sa faible solubilité dans l'eau et de sa grande stabilité biologique et chimique (32,35). Par conséquent malgré son interdiction en France depuis plus de quinze ans, il est encore possible de la quantifier dans l'atmosphère. La dieldrine est également détectée dans l'air, l'eau et les organismes de l'Arctique.

De même, tous les isomères de l'HCH sont volatils notamment l' $\alpha$ -HCH et le lindane, la volatilisation constitue ainsi une des principales sources de dispersion (3,33,34). Les molécules se volatilisent dans les endroits chauds comme les pays tempérés et tropicaux puis elles sont transportées par des courants atmosphériques vers le Nord et se condensent dans des milieux plus froids, on parle de « condensation froide ». Aux latitudes moyennes, elles se déposent ou s'évaporent en fonction des saisons. Les isomères du HCH sont les insecticides organochlorés les plus abondants et les plus persistants de l'Arctique. Le mode de transfert du  $\beta$ -HCH vers l'Arctique est différent de celui des autres isomères, du fait notamment de sa plus grande solubilité et de sa constante de Henry moins élevée, son transport vers l'Arctique se fait majoritairement par courants marins, après avoir subi une « condensation froide » dans l'océan pacifique et dans la mer de Béring.

#### (4) Accumulation dans la chaîne alimentaire

L'ensemble de ces pesticides s'accumulent dans les chaînes alimentaires terrestres et aquatiques. Ils sont également retrouvés dans le lait maternel et passent la barrière placentaire. La **bioconcentration** se définit par l'accumulation par un organisme vivant d'une substance à une concentration supérieure à celle du milieu extérieur, notamment du milieu aquatique (9). Tandis que la **bioaccumulation** désigne l'accumulation d'une substance par un organisme vivant, à la fois par l'intermédiaire du milieu physique où il vit et également par l'intermédiaire de son alimentation. L'augmentation cumulative des concentrations d'une substance à mesure que l'on monte dans la chaîne alimentaire constitue la **bioamplification**.

Le chlordécone et la dieldrine sont très lipophiles (**Tableau 3** : fort coefficient de partage log Kow) et ont par conséquent un potentiel de bioconcentration et de bioaccumulation élevés au sein des espèces animales (3,32). Ils s'accumulent le long des chaînes alimentaires aquatiques et terrestres, on parle alors de bioamplification. Comme l'aldrine se transforme rapidement en dieldrine dans l'environnement et dans les organismes, les concentrations de dieldrine détectées sont probablement le reflet des concentrations totales de ces deux composés.

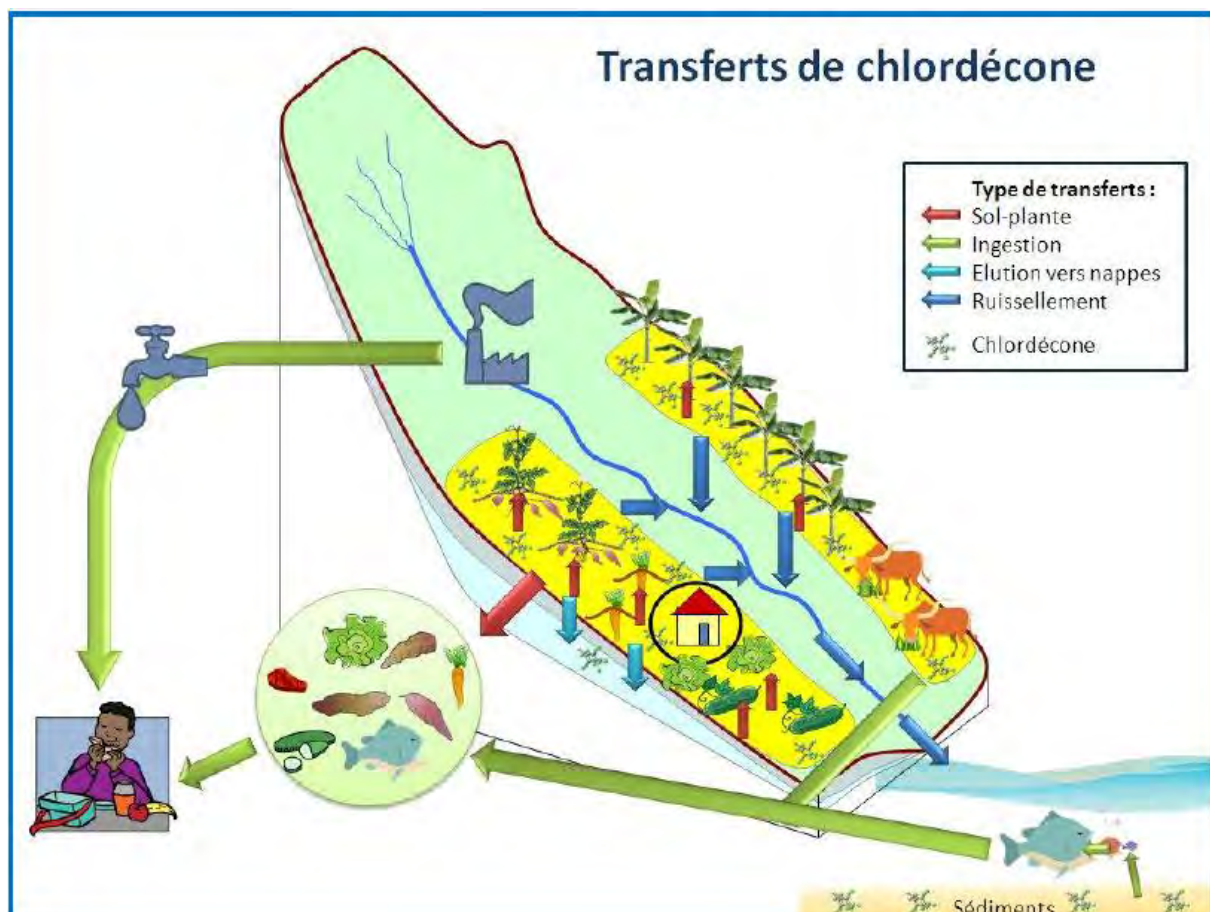
Les isomères du HCH sont également susceptibles de se bioaccumuler dans la chaîne alimentaire tant au niveau supérieur que inférieur (**Tableau 3** : fort coefficient de partage Kow), notamment dans l'écosystème arctique par phénomène de bioconcentration et de bioamplification. L' $\alpha$ -HCH subit des phénomènes de biotransformation au sein des espèces tandis que l'isomère  $\beta$  du fait de sa capacité de biotransformation moindre s'accumule davantage dans certaines espèces animales.

Les pesticides organochlorés sont des molécules très rémanentes qui entraînent une contamination durable des différents compartiments du milieu exposé et de la chaîne alimentaire. Aux Antilles, l'utilisation massive du chlordécone dans les bananeraies a conduit à la pollution du sol et des ressources aquatiques, ainsi qu'à la contamination de la faune aquatique et des végétaux. Un autre pesticide organochloré le  $\beta$ -HCH est également retrouvé dans l'environnement et au sein de la faune aquatique dans une proportion moindre par rapport à la contamination par le chlordécone. De plus, il existe une contamination faible des eaux superficielles et de la faune aquatique par la dieldrine.

#### iv) Contamination de l'environnement et des ressources alimentaires aux Antilles par les pesticides organochlorés

Parmi l'ensemble des pesticides organochlorés utilisés aux Antilles, le chlordécone est la molécule qui a le plus fortement contaminé l'environnement de part son utilisation massive sur des surfaces étendues durant près de trois décennies. D'autres pesticides organochlorés tels que le  $\beta$ -HCH et la dieldrine sont également retrouvés mais dans une proportion beaucoup plus faible et négligeable comparée au chlordécone. Par contiguïté, la pollution importante de l'environnement par le chlordécone a conduit à la contamination des végétaux, des animaux d'élevage et de la faune aquatique selon des mécanismes de transfert direct ou indirect (**Figure 6**). C'est ainsi les ressources alimentaires qui sont contaminées exposant la population de façon massive au chlordécone.

**Figure 6 : Schéma conceptuel des transferts du chlordécone dans l'environnement et dans l'alimentation (36)**



## **(1) Contamination de l'environnement**

L'utilisation massive du chlordécone dans les cultures bananières a entraîné une contamination massive des sols, puis par transfert et diffusion lente de la molécule, la contamination des autres compartiments de l'environnement notamment des ressources aquatiques (**Figure 6**).

- **Contamination des sols**

Dans les sols, le chlordécone se lie fortement à la matière organique et est peu soluble dans l'eau. De plus, il subit peu de dégradation ce qui en fait une substance très rémanente dans le sol.

En Martinique, la pollution est diffuse sur le territoire et concernerait près de 14500 ha (37). Il s'agit des terres qui ont été cultivées avec la banane durant la période d'utilisation du chlordécone. Une cartographie met en évidence le niveau de pollution par le chlordécone sur l'ensemble du territoire (**Figure 7**).

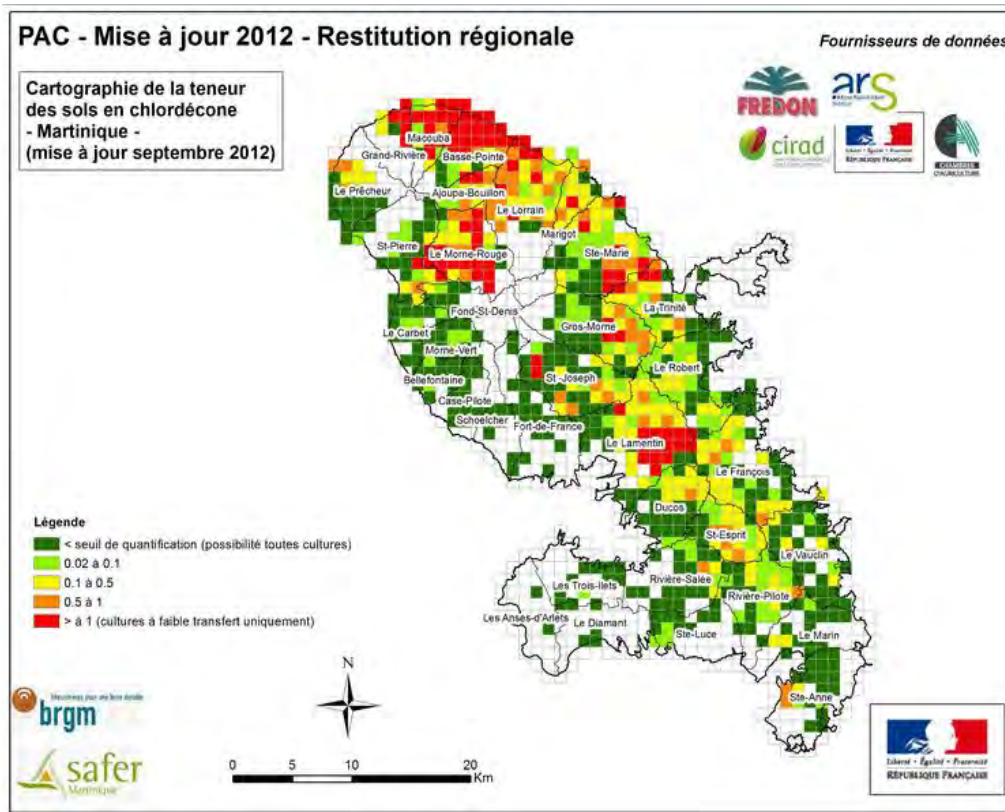
Les surfaces les plus contaminées (teneur supérieure à 1mg/kg de sol sec) se situent majoritairement dans la région nord-atlantique de l'île du fait de la présence importante de cultures bananières.

En Guadeloupe, la contamination des sols est plus localisée, essentiellement dans le sud de la Basse-Terre et représenterait environ 6500 ha de terres (38).

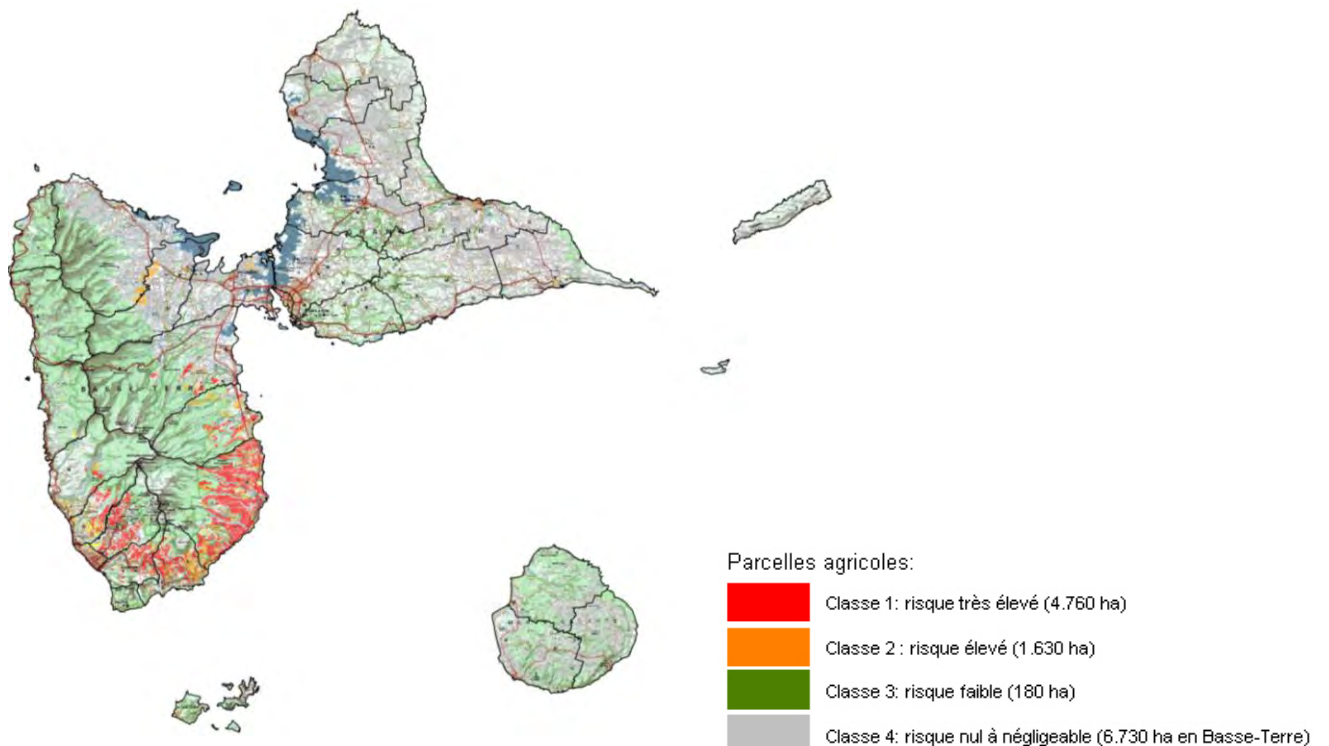
Une cartographie représente le risque potentiel de contamination par le chlordécone en fonction de l'emplacement des bananeraies durant la période d'utilisation du chlordécone (**Figure 8**).

Il s'agit d'une carte de risque, donc seule l'analyse directe des sols permet de déterminer la contamination ou non par le chlordécone.

**Figure 7: Cartographie de la teneur des sols en chlordécone (en mg/kg de sol sec) en Martinique en 2012 (37)**



**Figure 8: Cartographie de la contamination potentielle des sols en chlordécone, en Guadeloupe (38)**



- **Contamination des ressources aquatiques**

La contamination du sol par les pesticides organochlorés notamment le chlordécone est à l'origine de leur présence dans le réseau hydrologique via le lessivage du sol lors des précipitations (**Figure 6**) (39). Les pesticides organochlorés étant peu solubles dans l'eau, la contamination se fait par transfert du sol vers le milieu aquatique des particules riches en matière organique contaminées par les pesticides. Par la suite, les molécules absorbées sur ces particules en suspension dans les eaux de surfaces sont transportées sur de grandes distances avant de se déposer avec les sédiments. Ainsi, le niveau de contamination d'un cours d'eau est lié à la contamination des sols du bassin versant qui lui est associé.

En Martinique, du fait de la pollution des sols de façon diffuse, de nombreux cours d'eau sont contaminés par le chlordécone dont la moitié à des teneurs supérieures à la norme fixée pour l'eau de consommation à 0,1 µg/L (39). Les cours d'eau les plus contaminés se situent au niveau de la zone nord-atlantique et de la zone centre avec des teneurs supérieures à 1,0 µg/L et dans une moindre mesure dans le sud-atlantique. Un autre pesticide organochloré, le β-HCH est également retrouvé notamment dans le nord-atlantique, mais à des concentrations moindres comparées au chlordécone. La dieldrine est aussi détectée mais dans une proportion faible comparée au chlordécone et au β-HCH.

En Guadeloupe, les cours d'eau contaminés sont localisés au niveau de plusieurs communes de la Basse-Terre, zone principale de la pollution des sols par le chlordécone (40). L'isomère β-HCH est également détecté dans certaines rivières du sud de la Basse-Terre.

Les eaux souterraines sont également contaminées par le chlordécone et d'autres pesticides organochlorés comme le β-HCH, la dieldrine et l'heptachlore époxyde (9).

L'eau destinée à la consommation humaine provient essentiellement du captage des eaux superficielles et dans une faible proportion des eaux souterraines (9). Les eaux brutes ainsi prélevées sont ensuite traitées dans des usines d'eau potable avant d'être distribuées aux consommateurs. Dès la découverte en 1999 de la contamination de l'eau potable dans un faible nombre de stations de captage, des mesures telles que l'installation de filtres à charbon ou la mise en place de procédés de dilution ont été prises afin d'assurer le respect des valeurs limites réglementaires pour le chlordécone et les autres pesticides. Ces mesures perdurent



encore et des contrôles sont régulièrement effectués afin de s'assurer de la conformité et de la qualité de l'eau destinée à la consommation humaine.

## **(2) Transfert de la contamination aux aliments**

A partir de l'environnement contaminé, des transferts se produisent vers certains végétaux et une partie de la faune aquatique dulcicole et marine (**Figure 6**). Certains animaux d'élevage sont également exposés au chlordécone de part l'ingestion de végétaux contaminés et souillés par de la terre et la consommation d'eau contaminée (non issue du circuit de distribution) (**Figure 6**).

- **Contamination des végétaux**

La contamination des végétaux par le chlordécone se fait par transfert à partir du sol contaminé (41). Tous les produits végétaux n'ont pas la même sensibilité au transfert de la molécule à partir du sol. En effet, plus les végétaux et leurs parties consommées se situent proches du sol, plus les transferts sont importants et la contamination élevée. On distingue des cultures peu sensibles, moyennement sensibles et très sensibles au transfert du chlordécone à partir du sol.

### **- Les cultures peu sensibles**

Il s'agit des cultures maraîchères telles que la tomate, l'aubergine, les haricots verts, les piments et des cultures fruitières principalement arbustives comme le citron, la goyave, le carambole, la prune de cythère, et également l'ananas et la banane. Ce sont des végétaux dont la croissance des parties consommées se fait sans contact avec le sol. Ces cultures maraîchères et fruitières sont alors peu sensibles au transfert du chlordécone et peuvent être conduites sur toutes les parcelles, même avec une teneur en chlordécone élevée.

### **- Les cultures moyennement sensibles**

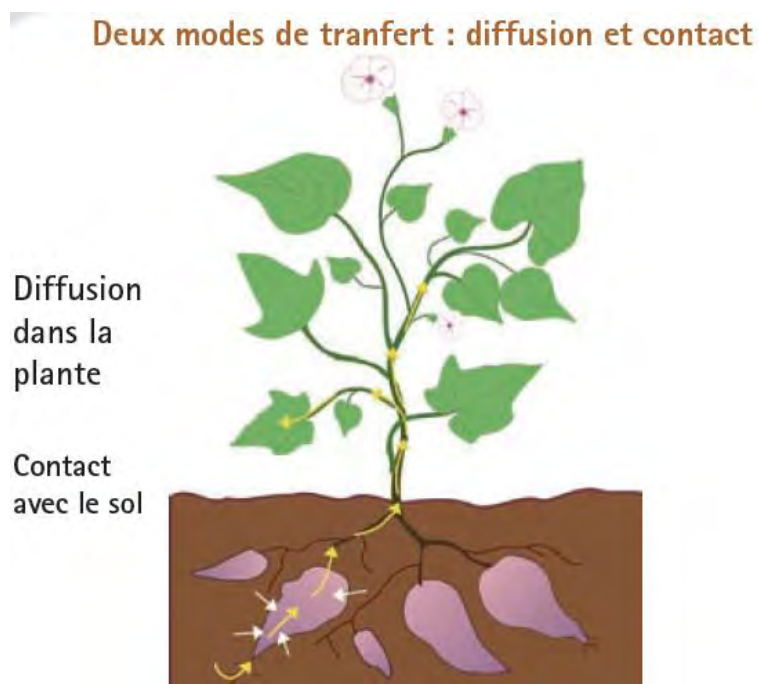
Elles regroupent les cucurbitacées comme le concombre, le giraumon, la courgette, la pastèque, le melon (exception faite pour la christophine), également la cive (appelée oignon-pays) et la laitue. Dans ces végétaux, on observe un transfert sol-plante du chlordécone de l'ordre de 2%. Il est donc déconseillé de les cultiver sur des parcelles dont la contamination en chlordécone est supérieure ou égale à 1mg/kg de sol sec. De plus, il est recommandé de laver soigneusement le produit avant consommation afin d'éliminer toute trace de terre potentiellement contaminée.

### - Les cultures à forte sensibilité

C'est dans les racines et les tubercules (manioc, igname, navet, malaga, madère, patate douce, carotte) que le transfert à partir du sol est le plus important avec parfois un transfert de l'ordre de 20% à partir du sol (**Figure 9**). La contamination se fait par diffusion à travers la plante ainsi que par contact direct du légume-racine avec le sol contaminé.

Du fait de la grande sensibilité de ces cultures au transfert sol-plante, il est déconseillé de les cultiver sur des parcelles contaminées à plus de 0,1mg/kg de sol sec. De plus, il est recommandé de les laver soigneusement et de les éplucher (2-4 mm) avant de les consommer.

**Figure 9: Modes de transfert du chlordécone au sein des légumes-racine (42)**



- **Contamination de la faune aquatique**

La contamination des eaux superficielles mais également de la matière en suspension et des sédiments des cours d'eau par le chlordécone a conduit à la contamination de la faune halieutique dulcicole et littorale marine.

### ***Faune halieutique dulcicole***

La contamination des espèces aquatiques dulcicoles se fait à partir de l'environnement selon deux modes de transfert :

- diffusion de la molécule à partir du milieu environnant à travers la peau, la carapace et les branchies ;
- ingestion d'aliments contaminés : en fonction de la place de l'espèce dans le réseau trophique, il peut s'agir de sédiments contaminés ou alors d'espèces aquatiques elles même contaminées (39).

En Martinique, la matière vivante dulcicole est contaminée de façon importante par le chlordécone, fréquemment à des teneurs supérieures à la limite maximale en résidus (LMR) fixée de 20 µg/kg de poids frais (39). Les zones les plus touchées sont le nord-atlantique, l'agglomération foyalaise et le sud-atlantique. Il s'agit des zones dans lesquelles les cours d'eau sont le plus fortement contaminés par la molécule, du fait d'une pollution importante des sols des bassins versants associés. D'autres pesticides organochlorés tels que le β-HCH et la dieldrine sont retrouvés également dans la matière vivante, néanmoins à des concentrations moindres que le chlordécone. Il est à noter que le DDT et ses dérivés ne sont pas détectés dans l'eau et dans la matière vivante aquatique.

En Guadeloupe, les résultats des analyses indiquent une forte contamination des poissons et des crustacés à l'aval des cours d'eau échantillonnés en Basse-Terre avec 92 % de prélèvements positifs (40). Les niveaux de contamination des organismes par le chlordécone sont corrélés avec les concentrations de chlordécone mesurées dans l'eau.

Le métabolite 5β-hydrochlordécone issu de la biodégradation du chlordécone est également retrouvé dans certaines rivières et de façon importante dans la matière vivante notamment en Martinique (39).

### ***Faune halieutique marine***

Des analyses menées en Martinique et en Guadeloupe révèlent une contamination d'une partie de la faune halieutique marine par le chlordécone (43,44). La faune halieutique marine est contaminée au niveau des littoraux des bassins versants contaminés. Il s'agit en Martinique des littoraux nord-atlantique, sud-atlantique et au niveau du littoral foyalais et en Guadeloupe

principalement au niveau des littoraux sud de la Basse-Terre. Cette contamination est en étroite relation avec les flux des cours d'eau contaminés, qui entraînent des dépôts alluvionnaires riches en matières particulaires contaminées. Par conséquent, au sein d'une même espèce à caractéristiques comparables, la contamination est plus importante quand les individus sont proches des estuaires des rivières. De plus, les espèces marines qui entretiennent des relations trophiques et comportementales avec les substrats sédimentaires présentent les plus fortes contaminations. Le lieu de vie et le mode d'alimentation ont donc un rôle primordial dans les niveaux de contamination. La configuration du littoral joue également un rôle dans la contamination de la faune marine. En effet, les faciès de mode battu favorisent la diffusion et la dilution des flux terrigènes contrairement aux baies semi-fermées qui elles sont propices aux dépôts alluvionnaires.

Bien que la production et l'utilisation des pesticides organochlorés aient cessé à travers le monde, les sols et les ressources aquatiques de certaines régions comme les Antilles sont pollués de façon durable et importante par ces substances fortement rémanentes. L'utilisation de ces pesticides en agriculture a entraîné une contamination des sols de culture, et par érosion et transfert des matières particulaires, la contamination des eaux superficielles et souterraines. La pollution de l'environnement engendre alors une contamination de l'alimentation notamment des végétaux par transfert à partir des sols contaminés. Les espèces aquatiques d'eau douce et marines sont également contaminées par transfert à partir du milieu environnant et ingestion de matières vivantes ou particulaires contaminées, entraînant une bioaccumulation au sein de la chaîne alimentaire. Les espèces animales terrestres peuvent être également contaminées en cas d'ingestion d'eau ou de végétaux contaminés. C'est ainsi l'ensemble des ressources en eau et en aliments qui est contaminé exposant la population à des pesticides qui ne sont plus utilisés mais très fortement présents dans l'environnement.

### **3) Exposition alimentaire de la population générale aux pesticides organochlorés**

La population des Antilles est exposée au chlordécone et à d'autres pesticides organochlorés au travers de son alimentation. Le chlordécone a été retrouvé dans les eaux de consommation puis dans certains aliments comme les légumes-racines et les produits de la pêche. Des évaluations de l'exposition de la population ont été régulièrement réalisées depuis 2002 afin

d'évaluer l'efficacité des mesures mises en œuvre et d'établir de nouvelles recommandations dans le but d'optimiser la protection des populations. Des mesures ont rapidement été prises afin de protéger la population notamment l'analyse préalable des sols avant culture, la limitation des résidus dans l'eau de consommation et l'établissement de limites maximales en résidus (LMR) pour les aliments. L'ensemble de ces mesures ont permis de diminuer l'exposition de la population au chlordécone. D'autres pesticides organochlorés tels que le  $\beta$ -HCH et la dieldrine ont été également retrouvés dans l'eau de consommation et dans la matière vivante aquatique, néanmoins dans une proportion moindre comparée à la contamination par le chlordécone.

### **a) Evaluation de l'exposition alimentaire aux organochlorés**

#### **i) Evaluation de l'exposition alimentaire au chlordécone**

##### **(1) Evaluation de l'exposition de la population générale**

Une actualisation de l'exposition de la population antillaise âgée de plus de 3 ans au chlordécone a été menée en 2007 (45). Elle vise à évaluer si l'alimentation expose une partie de la population au dépassement des valeurs toxicologiques de référence (VTR) en exposition aiguë et chronique et donc à un risque potentiel pour la santé. L'évaluation de l'exposition aiguë consiste à estimer l'apport maximal en chlordécone sur une journée en considérant une forte consommation d'un aliment fortement contaminé, tandis que l'évaluation de l'exposition chronique porte sur l'ensemble des aliments consommés contaminés par le chlordécone sur le long terme (plusieurs mois à années).

Elle est réalisée à partir des enquêtes de consommation Escal (15) (en Martinique) et Calbas (en Guadeloupe) qui évaluent les habitudes alimentaires de la population à travers un questionnaire adressé à des foyers habitant dans une zone contaminée ou non. La fréquence de consommation, les portions, le circuit d'approvisionnement (grande distribution, petite distribution, marché, circuit court « autoconsommation » (autoproduction, dons, achats sur les bords de route et directement au producteur)) sont ainsi renseignés.

Ces informations sont recoupées avec les données de contamination de l'eau (données de la DSDS) et des aliments (données des enquêtes Reso (Résidus organochlorés) réalisées en Martinique et Guadeloupe).

Il en ressort que les enfants sont les plus susceptibles d'être exposés au-delà de la limite tolérable d'exposition chronique, notamment le sous-groupe des 3 à 5 ans. Dans ce sous-groupe, ils sont 18,5% en zone contaminée à dépasser la limite tolérable de 0,5 µg/kg de poids corporel/jour (selon l'estimation haute) (**Tableau 4**).

De plus, seules les populations qui vivent en zone contaminée sont susceptibles de dépasser la limite tolérable d'exposition chronique (**Tableau 4**). Cela s'explique en partie par le fait qu'en zone contaminée, les aliments provenant du circuit court sont considérés comme systématiquement contaminés. Par conséquent, les populations qui évitent les aliments issus des circuits courts provenant des zones contaminées ont moins de risque de dépasser la limite tolérable d'exposition.

**Tableau 4: Estimation de l'exposition chronique et du pourcentage de personnes dépassant la limite tolérable d'exposition dans les sous-groupes de la population (45)**

	N	Estimation basse			Estimation haute		
		Moy ± ET (µg/kg pc/j)	P95	% de personnes dépassant la limite	Moy ± ET (µg/kg pc/j)	P95	% de personnes dépassant la limite
<b>Enfants de 3 à 5 ans</b>							
Guadeloupe, ZC	26	0,17 +/- 0,23	0,48	3,8% [0,1 ; 19,6]	0,21 +/- 0,23	0,53	7,7% [1 ; 25,1]
Martinique, ZC	27	0,28 +/- 0,18	0,66	14,8% [4,2 ; 33,7]	0,32 +/- 0,18	0,73	18,5% [6,3 ; 38,1]
Martinique, ZNC	39	0,05 +/- 0,02	0,08	0% [0 ; 9]	0,10 +/- 0,04	0,17	0% [0 ; 9]
<b>Enfants de 6 à 10 ans</b>							
Guadeloupe, ZC	54	0,12 +/- 0,15	0,32	3,7% [0,5 ; 12,8]	0,15 +/- 0,15	0,35	3,7% [0,5 ; 12,8]
Martinique, ZC	58	0,22 +/- 0,14	0,51	5,2% [1,1 ; 14,4]	0,25 +/- 0,14	0,54	8,6% [2,9 ; 19]
Martinique, ZNC	90	0,04 +/- 0,02	0,08	0% [0 ; 4]	0,07 +/- 0,04	0,15	0% [0 ; 4]
<b>Enfants de 11 à 15 ans</b>							
Guadeloupe, ZC	56	0,09 +/- 0,12	0,25	3,6% [0,4 ; 12,3]	0,11 +/- 0,12	0,27	3,6% [0,4 ; 12,3]
Martinique, ZC	79	0,17 +/- 0,11	0,39	1,3% [0 ; 6,9]	0,18 +/- 0,12	0,41	1,3% [0 ; 6,9]
Martinique, ZNC	112	0,03 +/- 0,02	0,06	0%	0,06 +/- 0,03	0,13	0%
<b>Adultes de plus de 16 ans</b>							
Guadeloupe, ZC	401	0,09 +/- 0,12	0,23	0,2% [0,2 ; 0,3]	0,09 +/- 0,08	0,25	0,2% [0,2 ; 0,3]
Martinique, ZC	476	0,17 +/- 0,11	0,30	0%	0,15 +/- 0,09	0,32	0,2% [0,2 ; 0,2]
Martinique, ZNC	619	0,03 +/- 0,02	0,04	0%	0,04 +/- 0,02	0,08	0%

Les aliments qui contribuent majoritairement à l'exposition de la population sont identifiés : les légumes-racines (chou caraïbe, dachine, igname), les poissons pélagiques, de nasse et de filets et également d'autres légumes comme le concombre, la carotte. Jusqu'alors le chou

caraiïbe et les poissons n'avaient pas été identifiés comme principaux contributeurs de l'exposition alimentaire au chlordécone.

Certains aliments sont également susceptibles d'entraîner un dépassement de la limite maximale d'exposition aiguë de 10 µg/kg de poids corporel/jour, il s'agit du chou caraiïbe, de la dachine, de la patate douce et des espèces animales d'eau douce.

Il est montré que les habitudes d'autoconsommation sont en grande partie responsables de l'efficacité partielle des limitations en résidus de pesticides dans l'alimentation et par conséquent de l'exposition des populations en zones contaminées. Le respect de la préconisation qui limite l'autoconsommation de légumes-racines à deux fois par semaine permet de diminuer le niveau d'exposition. La caractérisation de la contamination des denrées végétales issues des jardins familiaux apparaît alors essentielle, ainsi qu'une sensibilisation de la population des risques à s'approvisionner dans des circuits courts non sécurisés.

Toutefois, des dépassements de la limite tolérable d'exposition chronique sont observés chez des enfants pour lesquels les préconisations sont appliquées, ce qui indique une contribution possible des produits de la mer issus des circuits courts (dons, achats sur les bords des routes, pêche de subsistance). Cela amène à une nouvelle recommandation de consommation des produits de la mer issus des circuits courts à un jour sur deux, ainsi que le respect des arrêtés d'interdiction de la pêche en vigueur. Les préconisations de limitation de la consommation des produits de la pêche et des légumes-racines s'appliquent à l'ensemble de la population, y compris aux moins de 3 ans.

Cette évaluation de l'exposition de la population permet d'identifier les aliments principaux vecteurs de contamination que sont les légumes-racines et les produits de la pêche marine et d'eau douce.

A travers cette étude, les enfants en particuliers les 3-5 ans apparaissent comme plus à risque d'exposition à travers l'alimentation. Dans cette continuité, l'évaluation de l'exposition des nourrissons de 18 mois en Guadeloupe, réalisée dans le cadre de la cohorte mère-enfant « Timoun » en 2011, permet de connaître davantage les risques auxquels est exposée cette tranche de la population.

## **(2) Evaluation de l'exposition des jeunes enfants de 18 mois**

L'enquête de consommation des jeunes enfants (46) est greffée à l'enquête épidémiologique de cohorte mère-enfant « Timoun » mise en place par l'INSERM en Guadeloupe, avec pour

objectif de mieux caractériser les habitudes de consommation de l'enfant, de la naissance jusqu'à l'âge de 18 mois. Un questionnaire remis aux parents permet d'évaluer le moment de l'introduction des aliments, la fréquence de consommation, le circuit d'approvisionnement, ainsi que la quantité et le type de lait consommés.

En recoupant ces données sur les habitudes alimentaires avec les données de contamination des aliments (Reso), le niveau d'exposition des jeunes Guadeloupéens de 18 mois est évalué ainsi que le risque potentiel de dépasser les limites tolérables d'exposition chronique et aiguë.

Il apparaît qu'aucun nourrisson n'est exposé au-delà de la limite tolérable d'exposition chronique, que ce soit en zone contaminée ou non (**Tableau 5**).

**Tableau 5: Principaux résultats de l'évaluation de l'exposition alimentaire chronique au chlordécone des enfants de 18 mois en Guadeloupe (46)**

N	zone	Moyenne ( $\mu\text{g}/\text{kg p.c./jour}$ )	ET ( $\mu\text{g}/\text{kg p.c./jour}$ )	P95 ( $\mu\text{g}/\text{kg p.c./jour}$ )	% de personnes dépassant la limite
<b>Hypothèse haute</b>					
159	ZNC	0,05	0,01	0,10	0%
81	ZC	0,08	0,05	0,14	0%
<b>Hypothèse basse</b>					
159	ZNC	0,02	0,02	0,04	0%
81	ZC	0,05	0,05	0,11	0%

Les denrées qui contribuent de façon majoritaire à l'exposition chronique du nourrisson sont le chou caraïbe, les dachines et les crustacés.

En exposition aiguë, seul un individu en zone contaminée présente le risque de dépasser la limite d'exposition avec la dachine, cependant le respect des LMR en vigueur empêche une telle situation.

Cette étude montre également que le niveau d'exposition des enfants de moins de 18 mois est inférieur aux niveaux estimés dans les autres tranches d'âge, le sous-groupe le plus exposé étant les 3-5 ans. En effet, le régime alimentaire à 18 mois est beaucoup moins diversifié que pour la tranche d'âge 3 à 5 ans. Le lait est l'aliment majoritairement consommé, hors il est peu contaminé par le chlordécone. Les aliments contributeurs principaux de l'exposition au chlordécone notamment les produits de la pêche ne sont que très peu introduits. Au sein de la tranche d'âge 3-5 ans, la diversification alimentaire importante et les quantités d'aliments



contributeurs consommés (produits de la pêche, légumes-racines) ramenées au poids corporel, amènent aux taux d'exposition les plus élevés au sein de la population.

La tranche d'âge des moins de 18 mois n'apparaît donc pas comme un sous-groupe particulièrement exposé au chlordécone à travers l'alimentation (46). Les aliments qui contribuent majoritairement à l'exposition alimentaire au chlordécone sont sensiblement les mêmes que dans la population générale, à savoir les légumes-racines et les produits de la pêche.

Le chlordécone utilisé pendant plusieurs décennies a contaminé de façon durable l'environnement antillais entraînant par la suite une contamination importante des ressources alimentaires en agriculture et dans le secteur de la pêche.

Afin d'approfondir l'évaluation de l'exposition alimentaire de la population antillaise aux pesticides, une étude nommée « Sapotille » est réalisée en 2010 dont les résultats sont parus en 2012.

## **ii) Evaluation de l'exposition alimentaire à d'autres pesticides**

L'étude sapotille (47) établit le niveau de contamination en pesticides des denrées disponibles sur les étalages antillais (le chlordécone est exclu au vu des évaluations déjà réalisées). Ces données sont ensuite recoupées avec les habitudes de consommation de la population antillaise, issues des enquêtes Escal et Calbas, afin d'estimer l'exposition alimentaire de la population à ces pesticides.

Un modèle prédictif d'exposition alimentaire est préalablement réalisé afin de cibler les substances chimiques et les aliments d'intérêt. Il est construit à partir de l'apport journalier maximal théorique (AJMT) pour une substance chimique et une denrée données rapporté à la dose journalière admissible (DJA) pour cette substance. Les résidus dont l'AJMT dépasse 35% de la DJA sont retenus comme substances d'intérêt pour la suite de l'étude ainsi que les denrées locales qui contribuent individuellement à plus de 2,5% de la DJA pour un résidu donné.

Il en ressort que 14 substances chimiques ont une probabilité de dépassement de la DJA (en hypothèse haute) dans au moins une denrée dont 7 avec un dépassement élevé dans une denrée pour au moins une tranche d'âge considérée: le diazinon, la dieldrine, le phorate, le

diméthoate, le parathion, l'oxydéméton-méthyl et l'endrine. Néanmoins seuls le diazinon, la dieldrine et le phorate sont retrouvés dans des échantillons de denrées locales : de poulet et d'ananas pour le diazinon, d'eau du circuit de distribution pour la dieldrine et de poissons pour le phorate (données sapotille et plans de surveillance Antilles).

La grande majorité de ces pesticides organochlorés et organophosphorés ont été retirés du marché. Il est à noter que l'hexachlorocyclohexane et ses isomères ne font pas partie des pesticides d'intérêt sélectionnés par le modèle prédictif.

Selon les conclusions du rapport, les résultats ne sont pas significativement différents de ceux de l'étude d'alimentation totale (EAT2) réalisée en France entre 2006 et 2011 (47). Ils ne laissent pas entrevoir des pratiques d'usage, ni d'expositions aux pesticides spécifiques aux Antilles (hormis pour le chlordécone).

Le plan d'action chlordécone 2011-2013 prévoit au travers de l'étude « Kannari » d'actualiser les comportements alimentaires et l'exposition de la population au chlordécone, à d'autres pesticides organochlorés ainsi qu'aux métaux lourds et aux PCB (polychlorobiphényles) (48).

Dès la découverte de la contamination en chlordécone et en  $\beta$ -HCH des ressources en eau potable en 1999, des mesures ont été rapidement prises afin d'assurer la sécurité sanitaire de la population. De plus, suite à la découverte de la contamination des légumes-racines par le chlordécone, les autorités sanitaires ont procédé à la destruction totale des récoltes contaminées. Des mesures restrictives moins « radicales » ont par la suite été adoptées afin d'assurer une production alimentaire de qualité sans danger pour le consommateur antillais.

## **b) Gestion du risque lié à la contamination alimentaire**

### **i) Réglementation de la production agricole, de la pêche et de l'élevage**

La production agricole, la pêche en eau douce et maritime ainsi que l'élevage font l'objet de réglementation afin d'assurer une production alimentaire de qualité, qui respecte la réglementation concernant les limites maximales en résidus en chlordécone.

## **(1) Production agricole : professionnels de l'agriculture, « Jardins Familiaux »**

Une partie de la production agricole notamment les cultures dites sensibles (telles que les légumes-racines) est contaminée par le chlordécone. Ces aliments contribuent en grande partie à l'exposition alimentaire de la population au chlordécone du fait de leur forte consommation. Des mesures sont prises afin d'assurer une production agricole de qualité à la fois par les agriculteurs et par les particuliers possédant un jardin à leur domicile.

- **Réglementation pour les professionnels de l'agriculture**

L'analyse des sols de production bananière par le passé a permis de dresser une cartographie de la pollution des sols par le chlordécone en Guadeloupe et en Martinique (**Figure 7, Figure 8**).

Ainsi en fonction de la teneur des sols en chlordécone, les pratiques agricoles dites sensibles (tubercules, racines et végétaux dont les parties consommées se trouvent à proximité du sol) sont autorisées ou limitées (37). Une teneur du sol supérieure à 1,0 mg/kg de sol sec en chlordécone empêche la production de cultures sensibles (fortement ou moyennement), les pratiques agricoles doivent alors être adaptées.

Des solutions sont proposées aux agriculteurs comme la diversification de leur production vers des cultures peu sensibles telles que la production fruitière, ou la mise en place de culture hors sol pour les tubercules et les racines.

- **Programme « Jardins Familiaux » (JAFA)**

Le programme « JAFA » a été mis en place par le plan chlordécone 2008-2010 et vise à modifier les pratiques agricoles et les habitudes alimentaires des foyers exposés au chlordécone via leurs pratiques d'autoconsommation (49).

Dans les zones de contamination importante des sols, une enquête en porte-à-porte a permis de sélectionner des foyers potentiellement exposés de part l'exploitation d'un jardin familial avec des cultures dites sensibles. En cas de risque potentiel, le sol est analysé et des solutions adaptées sont proposées en fonction du niveau de contamination des sols.

Pour des teneurs entre 0,001 mg et 0,1 mg/kg de sol sec en chlordécone, il n'y a pas de restriction de l'utilisation du jardin. Pour des teneurs entre 0,1 et 1,0 mg/kg, la consommation des légumes-racines est limitée à deux fois par semaine et la diversification des cultures vers

des productions non sensibles est préconisée. De plus, il est recommandé de laver soigneusement les produits végétaux dit sensibles afin d'éliminer toute trace de terre et d'éplucher les légumes-racine avant de les cuisiner. Pour un taux supérieur à 1,0 mg/kg, il est conseillé de ne plus produire des cultures dites sensibles (fortement ou moyennement sensibles).

Les légumes-racines sont des féculents très consommés aux Antilles par l'ensemble de la population. Des cultures non sensibles et compatibles avec la contamination des parcelles sont proposées si nécessaire, ce qui permet de diversifier les apports en féculents : fruit à pain, banane ti-nain, pois d'angole. La culture hors sol des légumes-racines et la diversification des cultures vers la production fruitière sont également mises en avant.

Le programme Jafa vise également à promouvoir une alimentation saine et équilibrée. Des recettes sont proposées afin de valoriser la production locale notamment les fruits et les légumes non sensibles ou très peu sensibles à la contamination par le chlordécone.

Les familles sélectionnées sont suivies et des ateliers ont lieu afin d'aider les foyers à adapter leur production et leurs habitudes alimentaires. Un site internet est également disponible avec des informations sur la contamination des sols et les cultures à risque, des idées de recettes avec des produits non sensibles (50).

## **(2) Réglementation de la pêche en eau douce et maritime**

Les produits de la pêche sont fortement contaminés par le chlordécone, de plus étant beaucoup consommés aux Antilles ils contribuent avec les légumes-racines en grande partie à l'exposition alimentaire de la population au chlordécone. Des mesures sont mises en place afin de limiter la pêche dans les zones contaminées des littoraux et dans les cours d'eau contaminés.

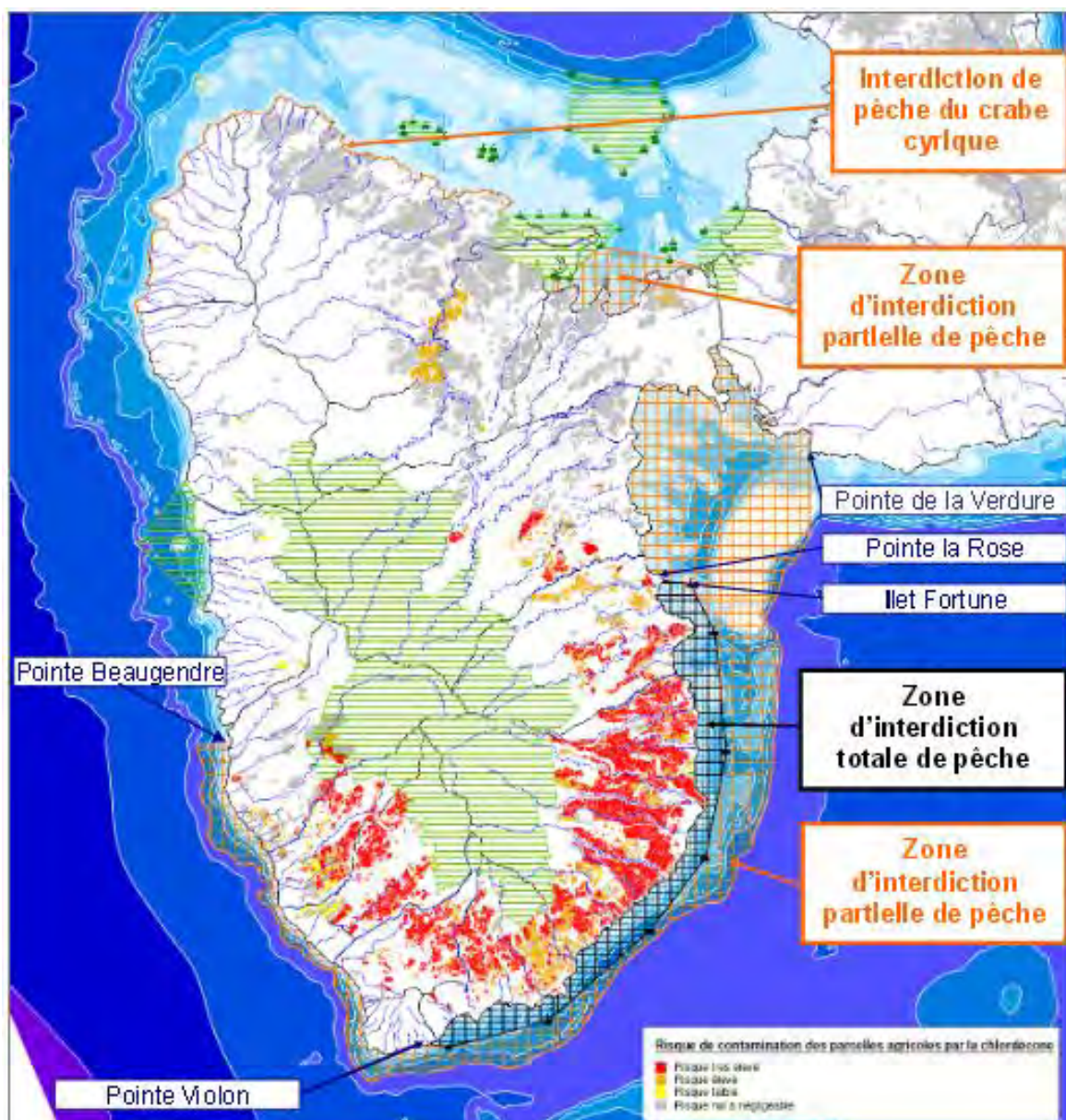
- **Pêche maritime**

Dans les deux départements, l'analyse de la contamination de la faune halieutique réalisée par l'Ifremer a mis en lumière une forte contamination des espèces marines, notamment au niveau des littoraux des bassins versants fortement contaminés par le chlordécone. Des arrêtés préfectoraux ont été pris afin de limiter et d'interdire la pêche dans certaines zones des littoraux. Des cartographies délimitent les zones d'interdiction totale ou partielle de la pêche en Martinique (**Figure 11**) et en Guadeloupe (**Figure 10**). Toute personne qui enfreint ces

dispositions et qui met sur le marché ces produits à titre gratuit ou onéreux est susceptible de faire l'objet de poursuites.

En Guadeloupe, l'arrêté du 26 juin 2013 (2013-057) interdit la pêche de toutes les espèces de la faune marine sur une zone limitée du littoral sud de la Basse-Terre (51). Une interdiction partielle de la pêche est prise au niveau de plusieurs zones du littoral sud-est de la Basse-terre et au niveau de la zone dite du Grand Cul-de-sac marin au niveau de la commune de Baie-Mahault (liste des espèces interdites à la pêche fixée par l'arrêté). La capture du crabe de terre (*Cardisoma guanhumu*) est interdite sur tout le littoral. De plus, la pêche des crabes cyriques est interdite sur le littoral des communes de Sainte-Rose et Deshaies.

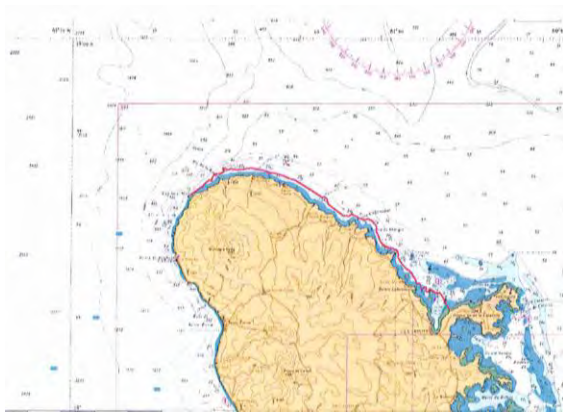
**Figure 10: Zones de limitation de la pêche maritime en Guadeloupe en 2013 (51)**



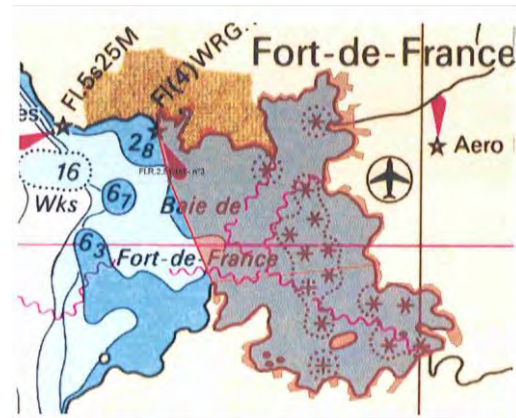
En Martinique, l'arrêté du 30 novembre 2012 interdit la pêche de toutes les espèces de la faune marine au niveau du littoral nord-atlantique, centre-atlantique et dans la baie de Fort-de-France. La pêche de la langouste (blanche et brésilienne) est également interdite sur une grande partie du littoral atlantique.

**Figure 11 : Zones de limitation de la pêche maritime en Martinique en 2013 (Ifremer)**

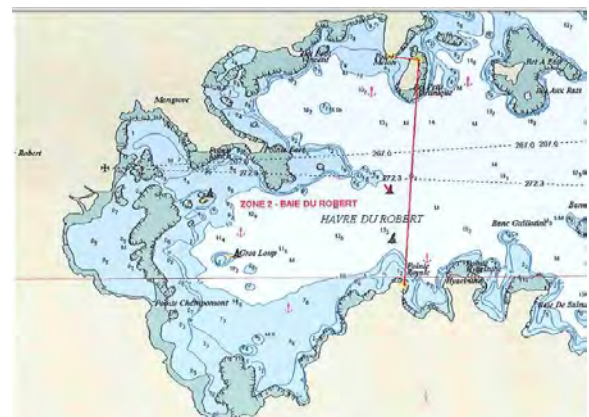
**Nord- Atlantique**



**Baie de Fort-de-France**



**Centre-atlantique : Baie du Galion (gauche), Baie du Robert (droite), Baie du François-Baie du Simon (centre).**



- **Pêche en eau douce**

La pêche en eau douce est réglementée dans les deux îles du fait de la contamination des eaux superficielles et de la matière vivante par le chlordécone et dans une moindre mesure par le  $\beta$ -HCH.

En Martinique, la pêche des poissons et des crustacés d'eau douce et leur commercialisation sont interdites sur l'ensemble des cours d'eau de l'île (arrêté du 25 septembre 2009). En Guadeloupe, l'interdiction (arrêté 2008-251 du 6 mars 2008) porte sur les rivières de plusieurs communes de la Basse-Terre.

### **(3) Réglementation de l'élevage**

La production animale terrestre est susceptible d'être contaminée par le chlordécone. La contamination des animaux se fait par voie alimentaire du fait de l'ingestion de fourrages et d'herbes contaminés à partir d'un sol pollué, l'ingestion de terres polluées et par la consommation d'eau contaminée (51).

En plus des analyses effectuées à l'abattoir, des préconisations sont données aux éleveurs afin d'éviter la contamination de leur élevage. L'analyse des sols et des sources d'approvisionnement en eau doit être effectuée pour tous les élevages. Sur des sols contaminés par le chlordécone, des règles simples comme éviter de donner du fourrage contaminé par la terre, ne pas donner les aliments à même le sol, donner de l'eau provenant du réseau de distribution (ou de l'eau de pluie) permettent d'éviter la contamination des animaux. Des mesures supplémentaires peuvent être prises comme engraisser les animaux au minimum 8 mois avec du fourrage provenant de sols non contaminés. De plus, l'abattage des animaux en abattoir permet de s'assurer de l'efficacité des mesures préventives, il est obligatoire pour les bovins et fortement recommandé pour les animaux d'élevage qui proviennent des élevages familiaux situés dans les zones contaminées.

#### **ii) Contrôle de conformité des aliments mis sur le marché**

Les productions agricoles sensibles ainsi que les produits de la pêche et de l'élevage mis sur le marché font l'objet de contrôles de conformité aux limites maximales en résidus en chlordécone. Ces contrôles réalisés par la Direction de l'alimentation, de l'agriculture et de la forêt (DAAF) permettent de s'assurer que les mesures de réglementation concernant la production agricole, l'élevage et la pêche soient respectées, et de sécuriser le réseau de distribution de la production alimentaire.

## **(1) Limites maximales en résidus**

Les premières évaluations de l'exposition de la population au travers de son alimentation ont permis d'établir des valeurs maximales en résidus de pesticides que ne doivent pas dépasser les aliments. Les arrêtés d'octobre 2005 préconisent moins de 50 µg/kg de poids frais pour les aliments les plus grands vecteurs de contamination et moins de 200 µg/kg pour les autres (52,53). Les aliments concernés sont les carottes, les concombres, les dachines (madères), les ignames, les melons, les patates douces et les tomates et la viande de volaille. Par la suite, cette limitation a été étendue aux produits de la mer et aux choux caraïbe (également appelé malaga) en 2007.

Le rapport « Actualisation de l'exposition alimentaire au chlordécone de la population antillaise » publié en 2007 (45) à partir des résultats des enquêtes Escal, Calbas et des données de contamination Reso confirme l'utilité des normes en vigueur et leur efficacité. De plus, il préconise l'extension de la LMR à 50 µg/kg aux produits de la mer et au chou caraïbe. Ces aliments peuvent en effet entraîner un dépassement de la limite tolérable d'exposition chronique au sein de la population.

Dans le cadre d'une procédure d'harmonisation des normes en résidus de pesticides, la Commission européenne retient (le 24 octobre 2007) des valeurs de LMR inférieures à celles définies en 2005. Ces mesures sont reprises dans l'arrêté du 30 juin 2008, il fixe une liste des denrées alimentaires végétales et animales et leurs LMR associées, moins de 20 µg/kg ou moins de 10 µg/kg selon la denrée considérée (54).

Les fruits et les légumes qui peuvent être produits localement ont une limitation de 20 µg/kg tels que l'orange, la banane, la canne à sucre et les légumes-racines tandis que ceux principalement produits en France métropolitaine ont une limitation de 10 µg/kg (par exemple la pêche, la poire, les pommes et la betterave sucrière).

Les animaux d'élevage ont une limitation de 10 µg/kg (porcins, bovins, caprins, ovins) ou de 20 µg/kg pour les volailles. La LMR pour les produits de la pêche en mer ou en eau douce est de 20 µg/kg.

## **(2) Prélèvements**

Les prélèvements sont effectués par la Direction de l'alimentation, de l'agriculture et de la forêt (DAAF) sur les denrées animales d'origine terrestre et aquatique ainsi que sur les végétaux (51).



L'analyse des produits animaux d'origine terrestre s'effectue à l'abattoir. Elle permet dans un premier temps d'identifier les élevages sensibles, c'est-à-dire dont la production présente des concentrations limites ou supérieures à la LMR. Ces élevages font par la suite l'objet d'un dépistage systématique au moment de l'abattage.

Les produits animaux d'origine aquatique (marine ou d'eau douce) font l'objet de prélèvement et d'analyse sur les différents points de vente : vente au bord des routes, étals de pêcheurs, poissonneries, grandes et moyennes surfaces.

Les produits végétaux sensibles identifiés comme principaux contributeurs de l'exposition à travers l'alimentation sont également prélevés et analysés sur les différents réseaux de distribution et dans le circuit court (marchés, bord de routes).

Afin de lutter contre les nuisibles qui s'attaquent aux cultures bananières, de nombreux pesticides de la famille des organochlorés tels que le chlordécone ont été utilisés par le passé aux Antilles. Ces substances chimiques très rémanentes ont pollué durablement les sols, les rivières et les littoraux en aval des bassins versants contaminés. Cette pollution environnementale a abouti à une contamination de certaines cultures agricoles et des espèces animales d'eau douce et marines. C'est ainsi les ressources alimentaires des Antilles qui sont contaminées par le chlordécone mais également par d'autres pesticides organochlorés comme la dieldrine et le  $\beta$ -HCH. Des mesures ont été rapidement prises afin de limiter l'exposition de la population et les dangers auxquels elle est exposée. Les organochlorés sont en effet des molécules reconnues comme toxiques et cancérogènes pour l'animal. Chez l'Homme, les effets toxiques sur le système nerveux central ou le foie lors d'expositions accidentelles sont démontrés. Cependant, les effets d'une exposition chronique à ces molécules à travers l'alimentation durant de nombreuses années sont encore peu mis en évidence. En Guadeloupe, une étude épidémiologique vise à évaluer l'impact de l'exposition au chlordécone sur l'incidence du cancer de la prostate dans la population antillaise.

#### **4) Exposition aux pesticides organochlorés et cancer de la prostate**

Le développement du cancer de la prostate est multifactoriel, plusieurs facteurs de risque sont identifiés comme l'âge, l'existence d'antécédents familiaux de cancer de la prostate et l'origine ethnique (population d'origine africaine subsaharienne). D'autres facteurs de risque sont rapportés principalement liés à l'environnement tels que l'exposition aux pesticides ou

l'alimentation. De nombreuses études à travers le monde établissent une corrélation entre l'exposition à des pesticides notamment de la famille des organochlorés et le développement du cancer de la prostate. Récemment en Guadeloupe, une étude épidémiologique a été réalisée afin d'évaluer l'influence de l'exposition au chlordécone dans la survenue du cancer de la prostate chez les hommes.

## **a) Epidémiologie**

### **i) Epidémiologie du cancer de la prostate**

L'incidence du cancer de la prostate varie de façon importante d'une région géographique à l'autre et selon l'origine ethnique des populations considérées. La combinaison de facteurs génétiques et environnementaux serait à l'origine des disparités observées à travers le monde.

#### **(1) Au niveau mondial**

- **Incidence du cancer de la prostate**

Le cancer de la prostate est le 5<sup>ème</sup> cancer en termes de fréquence dans le monde avec 990 000 nouveaux cas en 2008 (55,56). Chez l'homme, il correspond au 2<sup>ème</sup> cancer le plus fréquemment diagnostiqué. A travers le monde, on observe cependant une grande variabilité des taux d'incidence standardisés du cancer de la prostate en 2008 (**Annexe 2**).

En 2008, l'incidence la plus élevée se situe dans les pays développés avec des taux d'incidence standardisés (nombre de nouveaux cas pour 100 000 habitants/ année): en Australie/ Nouvelle Zélande de 104,2, en Europe de l'ouest et du nord respectivement de 94,2/86,4 et en Amérique du Nord de 85,7. Cela s'explique en partie par un dépistage étendu de ces populations par dosage du PSA introduit à partir des années 1980 et l'utilisation de la biopsie échographie guidée lors du diagnostic (57).

D'autres pays situés dans les régions en voie de développement présentent également un fort taux d'incidence standardisé : la Caraïbe (71,1), l'Amérique du sud (50,2) et le sud de l'Afrique (53,9). Le taux le plus bas est retrouvé en Asie du sud et centrale avec un taux d'incidence mondial standardisé de 4,1 (55,56).

Ces disparités en fonction de l'origine ethnique mettent en relief l'influence de la prédisposition génétique dans la survenue du cancer de la prostate (57). Les taux d'incidence

élevés des populations noires (Caraïbe, Sud de l’Afrique, Amérique du Sud) pourraient être dus à des prédispositions génétiques associées à ces populations.

L’étude des taux incidence des populations migrantes d’une zone de faible incidence (Asie) vers un pays où l’incidence est plus élevée (Etats-Unis) montre que l’incidence au sein de ces populations migrantes augmente. Cela met en évidence l’influence dans une certaine mesure des techniques de dépistage et de diagnostic dans les taux d’incidence élevés du cancer dans les pays développés. Cependant, le taux d’incidence des populations asiatiques aux Etats-Unis reste inférieur à celui du reste de la population, rendant compte de l’importance de l’influence des facteurs génétiques.

- **Mortalité du cancer de la prostate**

Au niveau mondial, le cancer de la prostate est la 6<sup>ème</sup> cause de décès par cancer en 2008 (258 000 décès) (55,56). A travers le monde, on observe moins de variabilité des taux de mortalité comparés aux taux d’incidence (**Annexe 3**). La mortalité du cancer de la prostate est similaire entre les pays développés et ceux en voie de développement, respectivement 136 000 et 122 000 décès en 2008. Cependant, le taux de survie est meilleur dans les pays où l’incidence est la plus élevée (57). En effet, dans ces pays le diagnostic précoce de formes parfois asymptomatiques et latentes permet une prise en charge précoce et ainsi un meilleur pronostic.

Les taux de mortalité standardisés (nombre de décès pour 100 000 habitants) les plus élevés en 2008 sont retrouvés au sein des populations noires (55,56) : Caraïbe (26,3), Sud de l’Afrique (19,3), Amérique du sud (16,2). Des taux intermédiaires sont présents en Océanie et en Europe où les taux d’incidence sont les plus élevés : Australie/ Nouvelle Zélande (15,4) et Europe de l’ouest et du sud (12,4 et 10,5). L’Asie où les taux d’incidence sont les plus faibles présente également les taux de mortalité les plus faibles, avec en Asie de l’est un taux de mortalité standardisé de 2,5.

Les taux de mortalité plus faibles en Océanie et en Europe pourraient être la conséquence du dépistage et du diagnostic précoces, cela favorise un meilleur taux de survie par rapport aux autres pays (57). Néanmoins, les populations qui migrent de l’Afrique de l’ouest ou de la Caraïbe vers l’Angleterre et l’Ecosse présentent un taux de mortalité plus élevé que les populations locales (57). De plus, au sein d’un même pays comme les Etats-Unis ou le Brésil, les populations noires ont un plus fort taux de mortalité comparé au reste de la population. Certaines populations possèderaient par conséquent des facteurs de susceptibilité génétique

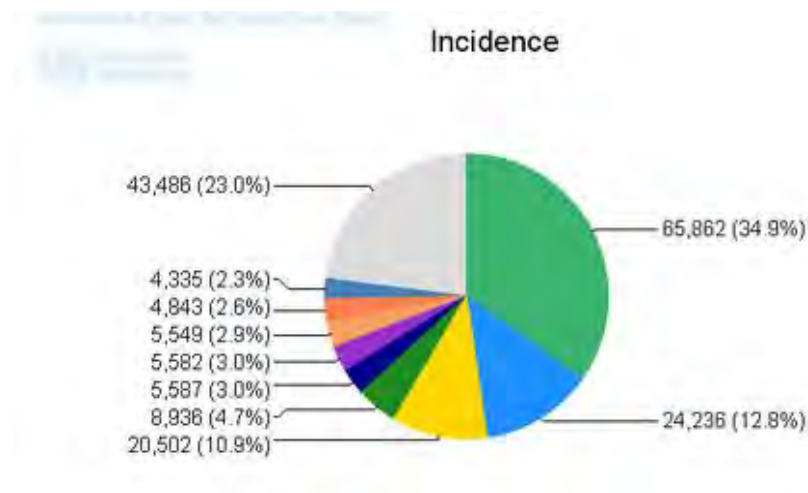
entraînant une mortalité plus importante par cancer, notamment de part le développement de cancers plus agressifs.

## (2) En France métropolitaine

- **Incidence du cancer de la prostate**

Le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquemment diagnostiqué avec 53 465 nouveaux cas en 2009 et un taux d'incidence standardisé mondial de 99,4 (**Figure 12**) (58). L'âge médian de diagnostic se situe peu avant 70 ans.

**Figure 12 : Part du cancer de la prostate dans l'incidence par cancer en France en 2008 (55)**



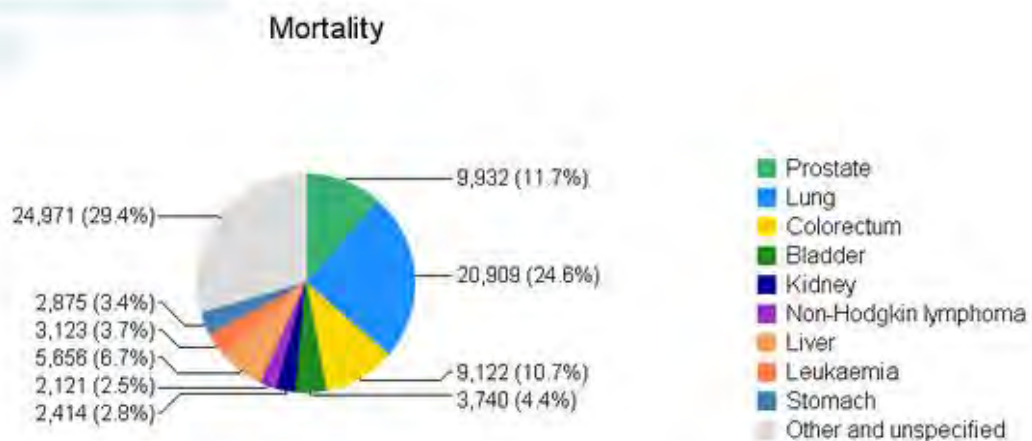
L'évolution de l'incidence est globalement à la hausse depuis 1980 avec un taux d'incidence standardisé qui passe de 24,8 en 1980 à 127,1 en 2005 (58). Cela est essentiellement dû à l'impact du dépistage par dosage du PSA et du diagnostic par biopsie endorectale guidée. A partir de 2005, une baisse brutale de l'incidence est observée en France et dans d'autres pays européens. Cette tendance est liée à la conjonction de deux phénomènes, d'une part épidémiologique, après des années de dépistage rigoureux une grande partie des cancers prévalents sont diagnostiqués et d'autre part médical, les professionnels ont pris conscience du risque de « sur diagnostic » du cancer du fait des protocoles de dépistage et de diagnostic établis.

- **Mortalité du cancer de la prostate**

Le cancer de la prostate constitue la 5<sup>ème</sup> cause de décès par cancer en France avec 8950 décès en 2009 et un taux de mortalité standardisé de 11,3 (**Figure 13**) (58). Le taux de mortalité augmente de façon régulière avec l'âge et l'âge médian de décès se situe après 80 ans.

Contrairement à l'incidence, la mortalité par cancer diminue de façon régulière depuis 1990 avec un taux de mortalité standardisé mondial de 18 en 1990 qui est passé à 11,3 en 2009. Cette diminution, avant même le dépistage systématisé par dosage du PSA au début des années 2000, s'explique par l'amélioration des conditions de prise en charge thérapeutique de cette pathologie et non par l'augmentation des pratiques de dépistage individuel.

**Figure 13: Part du cancer de la prostate dans la mortalité par cancer en France en 2008 (55)**

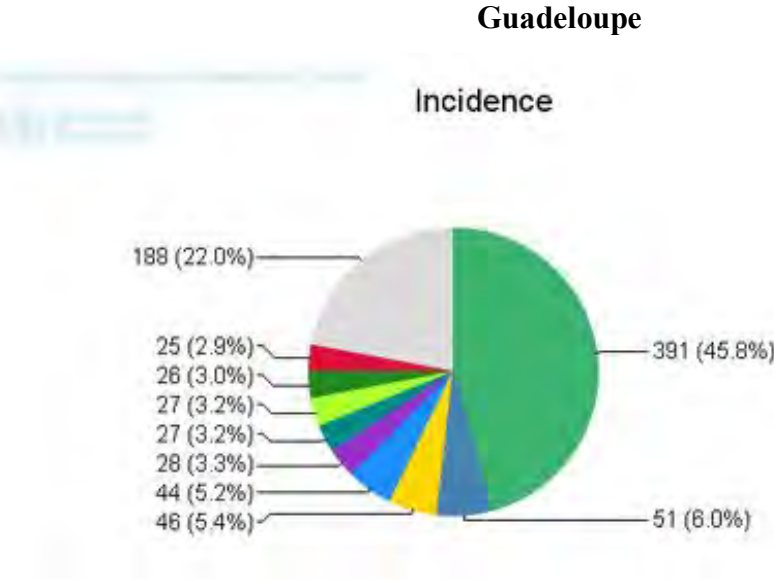
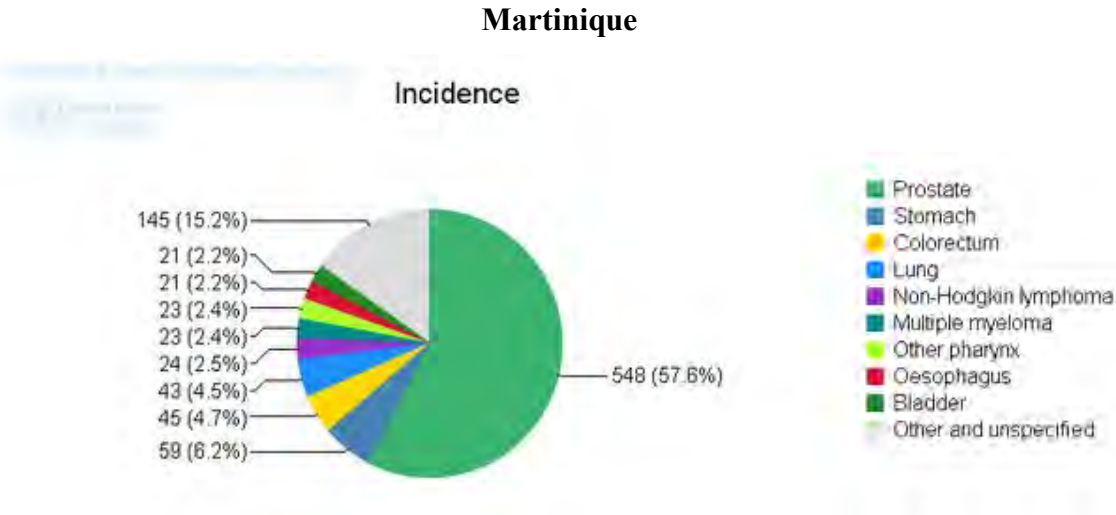


### (3) Aux Antilles : Guadeloupe et Martinique

- **Incidence du cancer de la prostate**

Le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquemment diagnostiqué aux Antilles. Le cancer de la prostate présente une forte incidence en Guadeloupe et en Martinique avec des taux d'incidence standardisés mondial respectivement de 186,0 et de 177,0 en 2008 (**Figure 14**) (59).

**Figure 14: Part du cancer de la prostate dans l'incidence par cancer en Martinique et en Guadeloupe en 2008 (Données Globocan 2008) (55)**



L'âge médian de diagnostic est de 68 ans, inférieur à celui de la France métropolitaine (60). L'incidence du cancer est plus importante dans les sous-groupes jeunes de la population (50 ans et moins) aux Antilles (2008-2010) comparée à la France métropolitaine (60,61). Le pic d'incidence (2008- 2010) se situe dans la tranche d'âge 70-74 ans en Martinique, comparable à celui la France métropolitaine et dans la tranche d'âge 75-79 ans pour la Guadeloupe.

Les Antilles possèdent ainsi les taux d'incidence les plus élevés au monde, avec une incidence en 2008 supérieure à l'Australie/ Nouvelle Zélande (104,2), à la Caraïbe (71,1) et à la France métropolitaine (118,6) (**Tableau 6**) (55).

**Tableau 6: Comparaison des taux d'incidence et de mortalité standardisé en 2008**  
**Données Globocan 2008 (55), données Registre des cancers de la Martinique (59)**

	<b>Australie/ Nouvelle Zélande</b>	<b>Caraïbe</b>	<b>France métropolitaine</b>	<b>Guadeloupe</b>	<b>Martinique</b>
Incidence	104,2	71,1	118,6	<b>186,0</b>	<b>177,0</b>
Mortalité	15,4	26,3	12,7	<b>25,1</b>	<b>25,9</b>

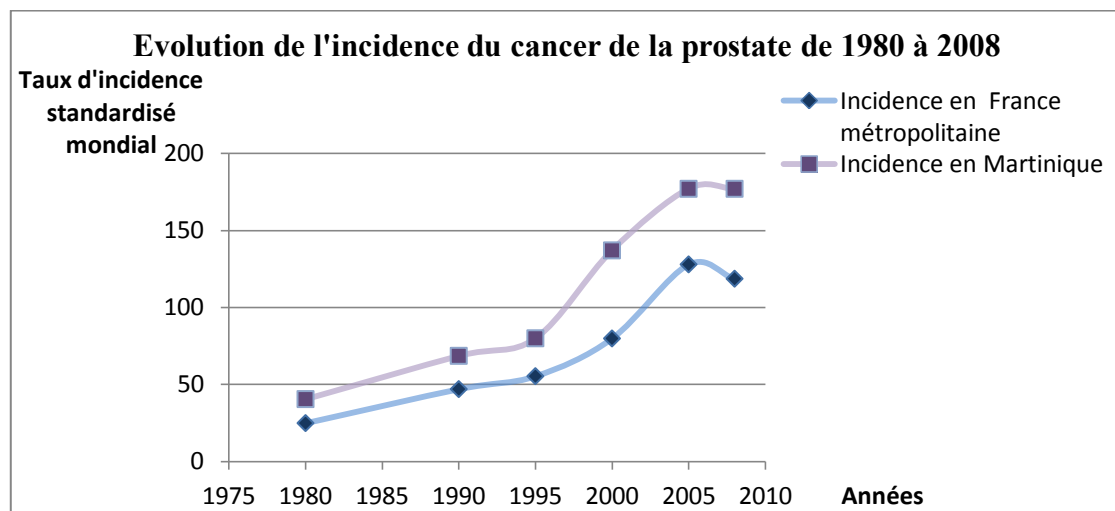
Par la suite nous étudierons et comparerons l'évolution de l'incidence et de la mortalité entre la Martinique et la France métropolitaine. En effet, la Martinique dispose d'un registre des cancers depuis 1983, ce qui permet d'accéder à des données épidémiologiques sur une longue période. Néanmoins de part les caractéristiques épidémiologiques du cancer de la prostate comparables entre les deux îles, ces observations pourront vraisemblablement être extrapolées à la Guadeloupe.

Comme en France, l'incidence en Martinique a augmenté de 1980 à 2005 en partie dû au diagnostic par utilisation de la biopsie échographique guidée et par la suite au dépistage par dosage du PSA (62). L'âge moyen au diagnostic est similaire à celui de la France métropolitaine. Néanmoins, les taux d'incidence standardisés sont supérieurs durant toute cette période en Martinique à ceux de la France métropolitaine (**Figure 15**). De plus comparée à la baisse importante de l'incidence en France métropolitaine en 2005, la baisse en Martinique est beaucoup moins marquée et plus stable. L'incidence plus élevée du cancer de la prostate durant plusieurs décennies pourrait être la résultante de la présence durable d'un ou plusieurs facteurs de risque supplémentaires. Tout comme la susceptibilité des populations noires d'origine subsaharienne, la population antillaise pourrait présenter une prédisposition génétique au cancer de la prostate (62). Il pourrait s'agir également d'une exposition à un facteur de risque non inhérent à la population mais lié à son environnement.

**Figure 15: Evolution de l'incidence du cancer de la prostate de 1980 à 2008**

**Données France métropolitaine : InCa, Globocan (55,61) , données Martinique :**

**Registre des cancers de la Martinique (59,63)**



Il faut noter que les taux d'incidence du cancer de la prostate aux Antilles sont également supérieurs à ceux de la Caraïbe, dont les caractéristiques populationnelles peuvent être considérées comme similaires (**Tableau 6**). Cependant, il existe d'importantes disparités dans la Caraïbe en termes d'incidence et de mortalité du cancer de la prostate. Par exemple, la Barbade, Trinidad et Tobago présentent des taux d'incidence élevés respectivement de 123,1 et 123,9, et des taux de mortalité records supérieurs à ceux des Antilles respectivement de 45,6 et 58,9 (55). A contrario, certaines îles de la Caraïbe présentent des taux d'incidence et de mortalité plus faibles respectivement 88,0/40,2 pour la Jamaïque et 68,5/34,6 pour la République Dominicaine (55). De part l'existence de ces fortes différences, il pourrait exister des susceptibilités génétiques spécifiques à certaines populations de la Caraïbe. En effet, malgré des origines ethniques similaires, il existe des caractéristiques populationnelles spécifiques à chaque île. Ces disparités pourraient être également la conséquence d'expositions à des facteurs environnementaux différents en fonction de la population considérée, ou encore le reflet d'une prise en charge médicale différente notamment en termes de dépistage et de traitements. Aux Antilles, l'exposition à des agents environnementaux spécifiques notamment l'exposition de la population aux pesticides organochlorés associée à une prédisposition génétique pourrait expliquer en partie la sur-incidence du cancer de la prostate.



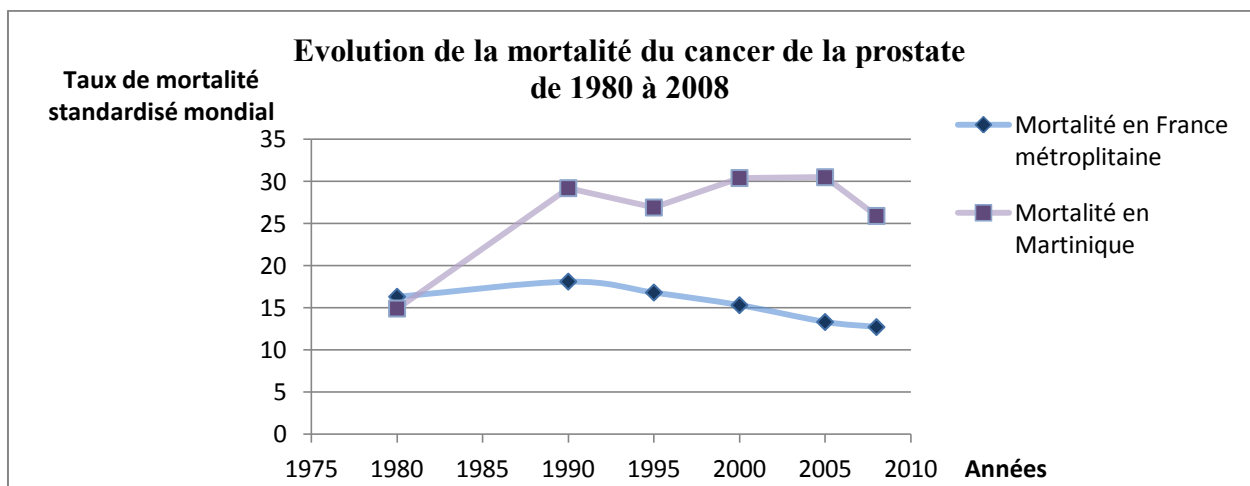
- **Mortalité du cancer de la prostate**

La mortalité par cancer de la prostate est élevée aux Antilles avec un taux de mortalité standardisé en 2008 élevé de 25,1 pour la Guadeloupe et de 25,9 pour la Martinique, il représente la première cause de décès par cancer chez l'homme (59).

Au fil des années, la mortalité a suivi la même tendance à la baisse que la France métropolitaine, conséquence de l'amélioration des traitements. Cependant, les taux de mortalité sont supérieurs à ceux de la France métropolitaine avec une hausse importante à partir de 1990 suivie de fluctuations avec une tendance vers la baisse, mais de façon beaucoup moins marquée que la France métropolitaine (**Figure 16**).

**Figure 16: Evolution du taux de mortalité du cancer de la prostate de 1980 à 2008**

**Données France métropolitaine : InCa, Globocan (55,61), données Martinique : Registre des cancers de la Martinique (59,63)**



En 2008, les taux de mortalité en Guadeloupe et en Martinique (respectivement 25,1 et 25,9) sont environ deux fois plus élevés qu'en France métropolitaine (12,7) (**Tableau 6**). Les pratiques médicales étant sensiblement les mêmes aux Antilles et en France métropolitaine, il apparaît peu probable que ces différences soient la conséquence d'une prise en charge médicale différente. De plus, l'âge médian de diagnostic est inférieur à celui de la France métropolitaine, ce qui met en lumière un dépistage précoce et l'absence de latence au diagnostic. Comme il a été mis en évidence à travers le monde, il pourrait s'agir en partie d'une susceptibilité génétique des populations d'origine subsaharienne, en effet le taux de mortalité est sensiblement comparable à celui dans le Caraïbe (26,3) (**Tableau 6**). Néanmoins,

l'augmentation brutale de la mortalité à partir des années 1990 (**Figure 16**) laisse entrevoir l'implication d'un ou plusieurs facteurs de risque qui n'existaient pas auparavant. Au cours du temps le taux de mortalité se maintient à des valeurs hautes, ce qui met en lumière l'exposition persistante de la population à ce (ces) facteur(s) de risque. Cette augmentation brusque de la mortalité par cancer à partir des années 90 pourrait être en partie la conséquence d'une exposition chronique de la population au chlordécone au travers de son alimentation, qui entrainerait des conséquences sur la santé notamment dans l'apparition de tumeurs au niveau prostatique.

## **ii) Epidémiologie du cancer de la prostate en corrélation avec une exposition aux pesticides organochlorés**

La relation entre l'exposition des populations aux pesticides organochlorés et la survenue du cancer de la prostate est démontrée à travers plusieurs études dans le monde. Aux Antilles dans le but de comprendre la sur-incidence du cancer de la prostate, une étude nommée « Karuprostate » a été menée, elle vise à établir une relation entre l'exposition au chlordécone de la population et la survenue du cancer de la prostate.

### **(1) Corrélation entre exposition aux pesticides organochlorés et cancer de la prostate à travers le monde**

Les populations sont exposées à de nombreux polluants environnementaux qui de part leurs propriétés hormonales constituent des perturbateurs endocriniens, parmi eux les pesticides, les dérivés polychlorobiphényles (PCB) et certains métaux lourds comme le cadmium.

Les pesticides constituent une grande famille regroupant des molécules à la toxicité différente. Les populations sont exposées à une multitude de pesticides différents selon une intensité et des voies d'exposition différentes. Il est donc difficile d'établir un lien de causalité direct entre une molécule ou une famille de molécules et une pathologie donnée.

Des études épidémiologiques prospectives réalisées à travers le monde ont cherché à évaluer la relation de causalité entre l'exposition aux pesticides organochlorés et la survenue du cancer de la prostate.

Dès la fin des années 1960, des études basées sur l'analyse géographique des statistiques des décès montrent des taux de décès relativement importants pour certains cancers dans les zones rurales de production agricole forte, notamment aux Etats-Unis.

En 1993, une étude prospective d'envergure débute aux Etats-Unis « Agriculture Health Study » (AHS) (64), elle vise à évaluer l'incidence du cancer dans des populations d'exploitants agricoles et d'applicateurs professionnels de pesticides.

Elle montre un excès de risque significatif de 26% de survenue de cancer de la prostate chez les exploitants agricoles applicateurs de pesticides (65). Elle met en évidence un facteur de risque qui associe l'usage d'un pesticide organochloré et un âge supérieur à 50 ans comme significativement associé à un excès de risque. En prenant chaque pesticide de manière indépendante, aucune relation significative n'est mise en évidence excepté pour l'alachlore. De plus pour certains pesticides, l'exposition au pesticide corrélée à la présence d'antécédents familiaux de cancer de la prostate constitue un excès de risque significatif de survenue de cancer de la prostate. Cela met en évidence le possible rôle de la combinaison d'un facteur extrinsèque tel que l'exposition à des pesticides, et intrinsèque lié au polymorphisme génétique (en particulier associé au métabolisme des xénobiotiques) dans la survenue du cancer de la prostate.

Plusieurs méta-analyses ont cherché à mettre en corrélation un excès de risque de cancer de la prostate avec une exposition aux pesticides (65). Il en ressort que les populations résidentes dans des régions de forte activité agricole ou encore les professionnels applicateurs de pesticides présentent un excès de risque de développer un cancer de la prostate par rapport à la population générale. Néanmoins, il apparaît difficile de caractériser de façon précise l'exposition des populations à un pesticide donné voire même à une famille de pesticides et d'associer cet excès de risque à une exposition aux pesticides organochlorés.

En 2011, une étude canadienne épidémiologique cas-contrôle (66) a étudié le possible lien entre le risque de développer un cancer de la prostate et l'exposition à de multiples pesticides au sein d'une population d'agriculteurs dans l'état de British Columbia. L'étude porte sur deux groupes, un groupe « cas » composé d'agriculteurs chez lesquels un cancer de la prostate est diagnostiqué comparé à un groupe « contrôle » chez lesquels un cancer d'une autre localisation est diagnostiqué (excepté le cancer du poumon). L'exposition aux pesticides est déterminée au travers d'un questionnaire personnel qui regroupe des données sur le parcours professionnel. Il apparaît que l'exposition aux pesticides organochlorés tels que le DDT et le lindane engendre un excès de risque significatif de développer un cancer de la prostate. Toutefois, il s'agit d'une étude sur des effectifs relativement restreints pour lesquels aucune donnée biologique de l'exposition n'a été déterminée.

Du fait de la divergence des résultats provenant des études menées, du manque de données solides sur l'estimation de l'exposition par des mesures biologiques, il semble difficile de mettre en évidence une relation directe entre l'exposition aux pesticides organochlorés et la survenue du cancer de la prostate à travers le monde. Néanmoins, les populations agricoles et plus précisément les applicateurs de pesticides semblent a priori les plus sensibles à ces molécules de part leur exposition chronique dans le milieu professionnel.

Aux Antilles, c'est l'ensemble de la population qui a été exposé au chlordécone à travers une alimentation et une eau de consommation fortement contaminées. L'exposition au chlordécone a donc été chronique durant plusieurs décennies. En Guadeloupe, une étude épidémiologique est réalisée afin d'évaluer l'influence de l'exposition chronique au chlordécone dans la survenue du cancer de la prostate dont l'incidence et la mortalité sont très élevées aux Antilles.

## **(2) Exposition au chlordécone et cancer de la prostate en Guadeloupe**

L'étude épidémiologique « Karuprostate » réalisée par l'unité U763 de l'Inserm Pointe à Pitre et dont les résultats sont parus en juillet 2010 a pour objectif de mettre en évidence une possible relation entre l'exposition au chlordécone et le fort taux d'incidence du cancer de la prostate aux Antilles (26).

Elle est réalisée à partir d'un échantillon de la population guadeloupéenne par comparaison de deux groupes d'individus, l'un correspondant à des hommes pour lesquels un cancer de la prostate est diagnostiqué et l'autre à des hommes non atteints du cancer.

L'exposition au chlordécone de cette population d'individus est évaluée par la mesure du taux sanguin en chlordécone et par le nombre d'années de résidence dans l'île, ce qui permet de déterminer un score d'exposition cumulative.

D'autres facteurs sont également pris en compte comme l'âge, les antécédents familiaux de cancer de la prostate, la présence d'un polymorphisme génétique au niveau de deux allèles variants (rs 3829125 et rs 17134592) du gène qui code pour la chlordécone réductase ou encore le fait d'avoir vécu dans un pays dit « industrialisé ».

A travers cette étude, on observe une augmentation significative du risque de cancer avec l'âge, reconnu comme facteur de risque du cancer de la prostate.

De plus, on observe une augmentation significative du risque de cancer de la prostate en relation avec le niveau d'exposition au chlordécone (**tableau 7**).

En effet, les groupes qui présentent les concentrations plasmatiques les plus élevées en chlordécone ont un risque significatif plus élevé de développer un cancer de la prostate, avec un risque environ 1,8 fois plus important chez ceux les plus exposés (taux > 0,96 µg/L) comparé à ceux chez le chlordécone n'est pas détecté (taux ≤ 0,25 µg/L).

**Tableau 7: Taux plasmatique en chlordécone et risque de cancer de la prostate (26)**

Chlordecone	No. of Patients	No. of Controls	Age Adjusted		Multivariable*	
			OR	95% CI	OR	95% CI
Plasma concentration, µg/L						
≤ 0.25 (LD)	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
Cumulative exposure index by quartile, µg/L × No. of years†						
1 (lowest)	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	1.23	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.

Il est à noter que l'association est majeure chez les hommes qui ont des antécédents familiaux de cancer de la prostate et chez ceux qui ont vécu dans des pays industrialisés. Les sujets qui possèdent ces deux facteurs de risque ont un risque significatif plus important de développer un cancer de la prostate.

La relation entre exposition aux pesticides et antécédents familiaux apparaît également dans les résultats de l'étude « Agriculture Health Study », elle pourrait s'expliquer par le fait que dans une même famille le milieu de vie peut être sensiblement le même, ce qui expose aux mêmes polluants environnementaux (64). Il pourrait s'agir également d'une susceptibilité génétique en relation avec le métabolisme des pesticides (bioactivation et biodétoxification) qui augmenterait l'influence de l'exposition aux pesticides dans le développement tumoral. Cela pourrait être également dû à la présence de polymorphisme génétique au niveau des gènes impliqués dans les voies de synthèse et du métabolisme des hormones stéroïdiennes sexuelles, qui interviennent dans le développement tumoral prostatique.

Au sein de l'étude « Karuprostate », chez les porteurs d'au moins un allèle variant du gène de la chlordécone réductase, on observe une augmentation non significative du risque de survenue du cancer. La chlordécone réductase est une enzyme hépatique qui catalyse la réduction du chlordécone en métabolite sous forme d'alcool, elle permet une détoxification de la molécule. Les allèles variants codent pour une enzyme moins efficace, ce qui entraîne une diminution de l'élimination biliaire de la molécule et pourrait amener à une plus grande toxicité et un risque plus élevé de cancer.

D'autre part, le fait d'avoir vécu dans un pays industrialisé durant une partie de l'âge adulte peut avoir amené une partie des sujets à être exposés à des polluants environnementaux différents ou à l'acquisition d'habitudes alimentaires favorisant le développement du cancer.

L'exposition à un pesticide organochloré tel que le chlordécone durant la vie augmente de façon significative le risque de survenue de cancer de la prostate (26). D'autres facteurs de risque associés apparaissent tels que la susceptibilité génétique qui pourrait intervenir dans le métabolisme des pesticides et des hormones stéroïdiennes, ou encore l'alimentation.

C'est alors la combinaison de facteurs extrinsèques tels que l'exposition au chlordécone, et intrinsèques tels que l'existence d'une susceptibilité génétique inhérente à la population, qui serait responsable de la forte incidence du cancer de la prostate aux Antilles.

Le cancer de la prostate est cancer hormono-dépendant, cela signifie qu'il se développe sous la dépendance des hormones sexuelles. Par conséquent, certains pesticides tels que les organochlorés de part leurs propriétés de perturbateurs endocriniens sont susceptibles de favoriser le processus cancérogène au niveau de la prostate.

## **b) Cancer de la prostate : un cancer hormono-dépendant**

### **i) Notions sur le cancer de la prostate**

#### **(1) Structure et fonctions de la prostate**

La prostate est une glande exocrine de l'appareil génital masculin située au croisement des voies génitale et urinaire (67). Elle est située sous le col vésical de la vessie entre le rectum et la symphyse pubienne et entoure le début de l'urètre.

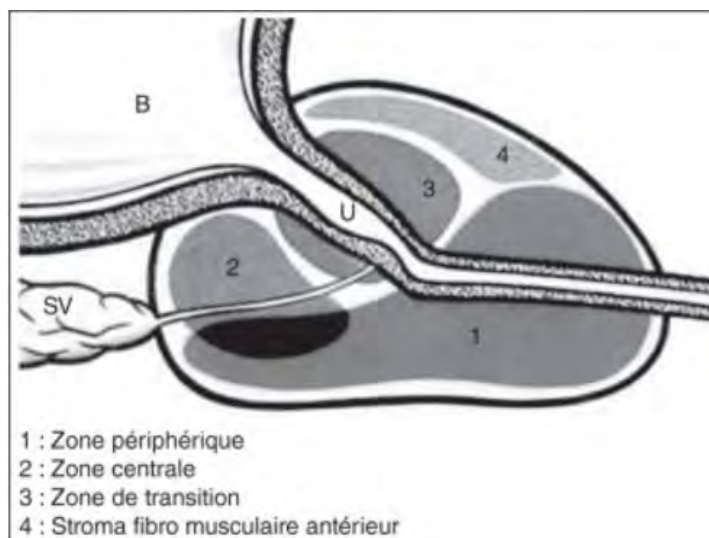
Elle a la forme d'une châtaigne d'environ 3 cm de hauteur et 4 cm de largeur et est formée de plusieurs lobes : deux lobes latéraux, un lobe médian et l'isthme antérieur. Ces deux fonctions principales sont la production et l'émission du liquide spermatique et le contrôle du phénomène de miction-contenance.

La prostate est constituée principalement de tissu glandulaire tubulo-alvéolaire et de fibres musculaires lisses (67). Elle est entourée d'une pseudo-capsule composée d'une couche interne musculaire lisse et d'une couche externe de collagène.

Le tissu glandulaire est constitué de canaux excréteurs entourés d'un épithélium composé de cellules épithéliales sécrétrices et d'une couche de cellules basales. Cette composante glandulaire est soutenue par un stroma fibro-élastique riche en fibres musculaires lisses.

La prostate peut être divisée en 4 zones selon le modèle anatomique proposé par Mc Neal and al en 1968 (**Figure 17**).

**Figure 17: Anatomie de la prostate selon McNeal (coupe sagittale) (67)**



- La zone de transition (3) entoure l'urètre prostatique proximal et représente 5% du tissu glandulaire prostatique. C'est au niveau de cette zone que se développe l'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) et 20% des adénocarcinomes prostatiques.

- La zone centrale (2) est située en arrière de la zone de transition et entoure les canaux éjaculateurs, elle représente 25 % de la masse glandulaire. Une proportion de 10% des adénocarcinomes est localisée à ce niveau.

- La zone périphérique (3) est relativement imposante, elle regroupe 70 % de la masse glandulaire et entoure la zone centrale et l'urètre prostatique distal. La majorité des adénocarcinomes prostatiques sont localisés dans cette zone, soit environ 70%. Cette zone de la prostate est accessible au toucher rectal.

Ces trois zones ont des fonctions sécrétrices et interviennent dans la formation du liquide spermatique, excrété à partir du tissu glandulaire par des canaux qui débouchent au niveau médian de l'urètre prostatique.

- La 4<sup>ème</sup> zone est le stroma fibro-musculaire antérieur situé en avant de l'urètre prostatique. Elle est constituée de fibres musculaires lisses et participe au déclenchement de la miction.

## **(2) Histopathologie du cancer de la prostate**

L'adénocarcinome de la prostate est la forme de cancer prostatique la plus fréquemment rencontrée. Les autres formes de cancers de la prostate sont rares et représentent environ 3% des cancers (le carcinome ductal, le carcinome urothélial, les carcinomes neuro-endocrines, le carcinome basaloïde, les tumeurs mésoenchymateuses) (68).

### **• L'adénocarcinome prostatique**

L'adénocarcinome se développe à partir des cellules épithéliales sécrétrices des glandes prostatiques (68). Il est volontiers multicentrique et prend souvent naissance au voisinage ou à partir de lésions de néoplasie intra-épithéliale (PIN), notamment au niveau de la zone périphérique.

La zone périphérique de la prostate est le siège de la majorité des adénocarcinomes (70%) et est accessible au toucher rectal à partir d'un certain volume, 20 % des adénocarcinomes siègent dans la zone de transition et 10 % dans la zone centrale.

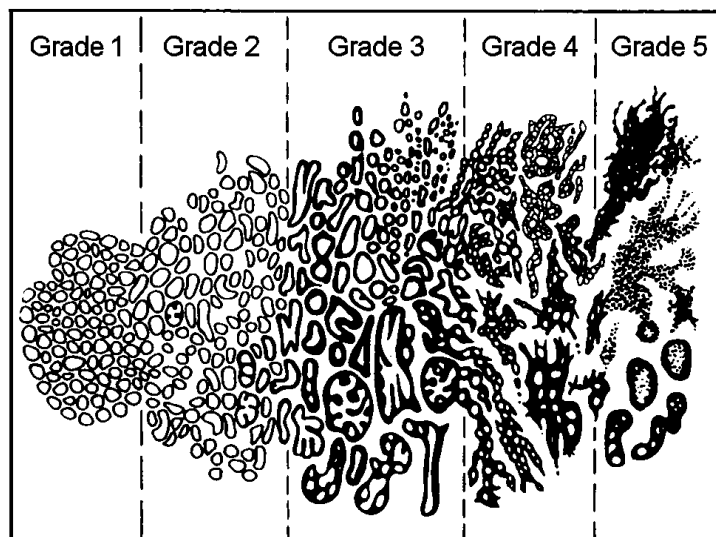
La tumeur se situe au départ au niveau de la glande soit au niveau d'un lobe ou des deux lobes de la prostate, il s'agit alors d'une tumeur localisée (68).



La tumeur peut s'étendre au-delà de la capsule prostatique dans la graisse périprostatique à partir de la partie postérolatérale de la glande via les espaces périnerveux, puis par contiguïté aux vésicules séminales. La tumeur peut atteindre le col vésical, le trigone et la terminaison des uretères, ainsi que la paroi pelvienne. L'extension de la tumeur au-delà de la capsule prostatique avec atteinte des structures avoisinantes constitue une tumeur localement avancée. Dans certains cas, la tumeur se développe au-delà de la glande prostatique et des tissus adjacents à la glande, il y a alors apparition de métastases au niveau ganglionnaire et osseux. L'extension ganglionnaire est d'abord pelvienne puis rétropéritonéale, lomboaortique, voire sus-diaphragmatique. Les atteintes osseuses d'origine hémotogène prédominent au niveau du squelette axial et touchent préférentiellement le bassin, le rachis, les côtes et le sternum.

L'adénocarcinome est fréquemment multifocal, les lésions présentent alors des niveaux de différenciation architecturale différents au sein d'un même foyer tumoral ou entre différents foyers (68). La classification de Gleason (**Figure 18**) définit le degré de différenciation tumorale en 5 grades architecturaux allant du grade 1 (stade le plus différencié) au grade 5 (stade le moins différencié). Plus le grade est élevé, plus la structure glandulaire est modifiée et déstructurée, les glandes deviennent alors irrégulières et fusionnent entre elles. Le score de Gleason, coté de 2 à 10, est la somme des deux grades les plus fréquemment représentés dans la tumeur analysée. Plus la tumeur présente une architecture éloignée de la structure normale de la glande (faible niveau de différenciation), plus elle est considérée comme agressive.

**Figure 18 : Grades histologiques de Gleason (68)**



Au sein des adénocarcinomes prostatiques, on peut identifier des variants histologiques de l'adénocarcinome. Ils sont retrouvés fréquemment en association avec un adénocarcinome dit « classique » : l'adénocarcinome atrophique, l'adénocarcinome pseudo-hyperplasique, le carcinome prostatique à cellules spumeuses, l'adénocarcinome mucineux ou encore l'adénocarcinome à cellules indépendantes (68).

- **Les lésions de néoplasie intra-épithéliale (PIN)**

Les lésions de néoplasie intra-épithéliale (PIN) désignent des proliférations cellulaires atypiques bénignes développées au sein des acini prostatiques (68).

Les lésions PIN sont classées en deux grades (bas grade et haut grade) définis selon des critères histologiques et cytologiques. Dans les lésions PIN de bas grade, on observe une prolifération des cellules épithéliales avec chevauchement des noyaux, cependant l'assise de cellules basales persiste. Tandis que dans les lésions PIN de haut grade (HGPIN), les modifications morphologiques du tissu sont plus importantes. On observe une hyperplasie cellulaire épithéliale importante avec augmentation de la taille du noyau avec un nucléole proéminent.

Les lésions HGPIN peuvent être considérées comme des lésions précancéreuses en particulier dans la zone périphérique de la prostate. En effet, les lésions HGPIN sont fréquemment associées aux lésions cancéreuses dans cette région. Tout comme l'adénocarcinome, on observe une augmentation de l'incidence et de l'extension des lésions HGPIN avec l'âge, de plus elles se situent majoritairement au niveau de la zone périphérique. Il existe cependant des cancers prostatiques sans lésions de PIN associées comme ceux développés dans la zone de transition.

### **(3) Dépistage**

Le cancer de la prostate est généralement asymptomatique et est découvert le plus souvent suite à une anomalie au toucher rectal (TR), ou plus rarement suite à l'examen anatomopathologique du tissu prélevé suite à la résection trans-urétrale de la prostate (RTUP) (69). Très rarement, il est révélé suite à l'apparition de signes cliniques au niveau de l'appareil uro-génital : dysurie, pollakiurie, brûlures mictionnelles, douleurs à l'éjaculation, hématurie, hemospermie, ou suite à l'apparition de complications liées aux métastases : lombalgies, douleurs osseuses. La démarche diagnostique comprend plusieurs étapes : le bilan initial, la confirmation du diagnostic et le bilan d'extension.

- **Bilan initial**

Le bilan initial vise à collecter un ensemble d'éléments en faveur de la réalisation d'un examen diagnostique (69). Il comporte la recherche de facteurs de risque de cancer de la prostate, de signes cliniques ainsi que la recherche d'anomalie au toucher rectal.

### ***Interrogatoire initial***

Tout d'abord, un interrogatoire initial est primordial à la recherche de facteurs de risque tels que des antécédents familiaux de cancer de la prostate, une susceptibilité génétique ethnique (population d'origine africaine subsaharienne) et de signes cliniques tels que des troubles fonctionnels génitaux (troubles de l'érection, éjaculations douloureuses) et urinaires (pollakiurie, impériosités, dysurie, anurie, présence de sang dans les urines) (69).

L'âge du patient ainsi que les comorbidités associées sont des éléments majeurs qui vont guider les investigations diagnostiques à poursuivre, ainsi que les différentes prises en charge possibles.

### ***Examen clinique***

Le toucher rectal permet de percevoir une anomalie de consistance au niveau de la prostate périphérique (70% des adénocarcinomes) et d'apprécier le volume prostatique (69). C'est donc un élément clef du diagnostic. En cas de cancer de la prostate la consistance de la prostate est ferme ou dure, l'induration pouvant concerner la glande tout entière ou être simplement nodulaire. Dans les formes extra-capsulaires de cancer de la prostate, le toucher rectal recherche une lésion de la paroi rectale (un aspect figé du pelvis peut être observé en cas d'envahissement extra-prostatique). En cas d'anomalie au TR, un examen diagnostique peut par la suite être réalisé pour confirmer le diagnostic.

### ***Marqueur sérique PSA : nouvelles recommandations***

Le PSA (antigène spécifique de la prostate) est une protéase appartenant à la famille des kallikréines humaines (kallikréine humaine 3). Il est sécrété en grandes quantités par les cellules épithéliales prostatiques dans le liquide séminal. Il permet de le liquéfier et contribue ainsi à la mobilité des spermatozoïdes. Son passage au niveau de la circulation sanguine est très faible.

Il ne s'agit pas d'un marqueur spécifique du cancer de la prostate, sa normalité ne permet pas d'exclure un cancer (manque de sensibilité) et son augmentation n'est pas spécifique du cancer (augmentation en cas de prostatite ou d'HBP, d'infection urinaire, après une éjaculation ou après un exercice physique intense dans les 48 heures qui précèdent le dosage, après une biopsie dans les 6 mois qui précèdent) (69).

Le dosage du PSA libre n'est donc pas recommandé de façon systématique dans la démarche diagnostique individuelle. Son indication est laissée à l'appréciation de l'urologue.

Le dosage du PSA ne fait pas non plus l'objet d'une utilisation en dépistage systématisé. Selon la HAS « aucun élément scientifique nouveau n'est de nature à justifier la réévaluation de l'opportunité de la mise en place d'un programme de dépistage systématique du cancer de la prostate par dosage du PSA (juin 2010) ».

En avril 2012, elle a conclu également à l'absence d'intérêt également d'un tel type de dépistage dans une population d'hommes considérés comme à haut risque : la population d'origine africaine subsaharienne et les hommes ayant des antécédents familiaux (70). En effet, il n'y a pas de preuve qu'un dépistage systématisé amène un bénéfice en termes de diminution de la mortalité. Il y a également un risque de sur-diagnostic et de sur-traitement avec des conséquences physiques et psychologiques potentiellement importantes.

L'association française d'urologie (AFU) affirme que l'absence de dépistage systématisé de la population même à risque ne dispense pas d'une démarche individuelle de diagnostic précoce, seule à même de diagnostiquer à temps les formes agressives et de les traiter à temps chez des patients correctement informés (71).

Le dosage du PSA constitue néanmoins en association avec l'examen clinique un élément important du suivi de la maladie chez les patients traités (69). Après traitement, la valeur du PSA est déterminée et constitue une valeur de référence appelée PSA-nadir. L'évolution du PSA à partir de cette valeur de référence permet de poser le diagnostic de récurrence biochimique du cancer. En fonction des traitements utilisés, la valeur du PSA retenue comme critère de récurrence varie.

- **Confirmation du diagnostic**

La biopsie prostatique guidée par échographie endorectale permet de prélever du tissu sur l'ensemble du volume prostatique. L'examen anatomopathologique de ces prélèvements permet de confirmer le diagnostic de cancer (69).

La biopsie est indiquée en cas d'induration au toucher rectal associée à un faisceau d'éléments cliniques amenant à la suspicion diagnostique de cancer de la prostate (69). L'âge du patient, les comorbidités associées et son espérance de vie entrent dans la décision de diagnostic ou non. Il est convenu qu'un traitement curatif est proposé chez des patients dont l'espérance de vie est supérieure à 10 ans. Il est donc important d'évaluer les bénéfices-risques attendus par la réalisation d'une biopsie prostatique et la mise en route d'un traitement.

Suite à la biopsie, les examens anatomopathologiques permettent de classer le cancer selon plusieurs critères (69):

**- Le score de Gleason (Figure 18) :**

Il est fondé sur le niveau de différenciation de la tumeur et est coté de 1 à 5 (1 pour une architecture glandulaire bien différenciée et 5 pour une structure peu différenciée). Le score de Gleason, coté de 2 à 10, est la somme des deux grades le plus fréquemment représentés dans la tumeur analysée. La valeur pronostique du score de Gleason est bien établie et à stade égal (classification TNM) le pronostic est d'autant plus défavorable que les tumeurs sont moins bien différenciées.

**- La classification « cTNM » (Annexe 4)**

Elle rend compte de l'envahissement tumoral au niveau de la glande prostatique et des annexes (capsule prostatique, vésicules séminales) (T), l'envahissement au niveau des ganglions régionaux (N) et la présence ou non de métastases à distance (M). Les tumeurs localisées vont du stade T1 à T3a et les tumeurs localement avancées de T3b à T4. En présence d'atteinte ganglionnaire il s'agit d'un stade N (+) et en présence de métastases de stade M (+). La classification « TNM » permet de classer la tumeur selon un stade d'envahissement et est déterminante dans le choix de la stratégie thérapeutique.

### - La classification de D'Amico (Tableau 8):

Pour les tumeurs localisées (T1 à T3a), la classification de D'Amico distingue trois niveaux de risque de récurrence biochimique à 10 ans après traitement. Elle est définie à partir de l'envahissement de la glande prostatique (T), du score de Gleason et de la valeur du PSA.

Cette classification permet de stratifier les cancers localisés selon un risque faible, intermédiaire ou élevé de récurrence. La classification de D'Amico est utilisée conjointement avec la classification « cTNM » dans le choix de la stratégie thérapeutique des tumeurs localisées.

**Tableau 8: Classification de D'Amico (69)**

	Faible risque (a)	Risque intermédiaire	Haut risque (b)
Stade clinique	≤ T2a	T2b	T2c-T3a
Score de Gleason	et ≤ 6	ou 7	ou > 7
PSA sérique (ng/ml)	et < 10	ou > 10 et < 20	ou > 20

- **Bilan d'extension**

Le bilan d'extension n'est pas réalisé de façon systématique suite au diagnostic. Il permet d'apprécier l'envahissement local, ganglionnaire et à distance grâce à une IRM pelvi-prostatique, une tomodensitométrie (TDM) abdomino-pelvienne ou encore une scintigraphie osseuse (69). Il est effectué uniquement pour les cancers localisés avec un risque important d'extension selon la classification de D'Amico.

#### ii) **Hormones stéroïdiennes sexuelles et développement du cancer de la prostate**

Le cancer de la prostate est un cancer qui se développe sous la dépendance des hormones stéroïdiennes sexuelles androgéniques et œstrogéniques : on parle de cancer hormono-dépendant. Le déséquilibre de l'homéostasie hormonale au niveau prostatique est étroitement lié aux facteurs de risques identifiés du cancer que sont l'âge, les antécédents familiaux de cancer de la prostate et l'origine ethnique des individus (72). Le polymorphisme génétique au sein des populations aurait également une influence sur le développement de la maladie,

notamment celui associé aux voies de synthèse et de métabolisme des androgènes et des œstrogènes (72).

### **(1) Les androgènes**

La testostérone est le principal androgène circulant, elle est produite de façon quasi-exclusive (à plus de 95%) au niveau des testicules par les cellules de Leydig à partir du cholestérol puis est excrétée dans la circulation sanguine (73). Des androgènes sont également synthétisés en faibles quantités par la glande surrénale (la déhydroépiandrostérone (DHEA) et l'androstènedione) et en quantités infinitésimales par le cerveau. La testostérone est transformée en un androgène deux fois plus puissant la dihydroxytestostérone (DHT) dans certains tissus sous l'action d'une enzyme, la 5 $\alpha$ -réductase de type 1 (SRD5A1) au niveau de la peau, du cuir chevelu et du foie et de type 2 (SRD5A2) au niveau de la prostate, des vésicules séminales, de l'épididyme et de la peau génitale.

#### **• Rôle des androgènes dans le développement du cancer de la prostate**

Les androgènes sont impliqués dans le développement physiologique de la prostate mais également dans la prolifération des cellules cancéreuses prostatiques (74). En effet, le blocage androgénique par castration chimique constitue le traitement de référence dans la prise en charge du cancer au stade avancé (72). Il est montré que des sujets mâles castrés avant la puberté, ainsi que des sujets présentant un syndrome d'insensibilité aux androgènes ne développent pas de cancer de la prostate à l'âge adulte (75). Par ailleurs, le développement de cancer de la prostate chez des hommes qui ont utilisé des androgènes comme anabolisants est également en faveur d'un lien de causalité entre androgènes et développement du cancer (75). Parallèlement chez l'animal, l'administration de faibles quantités de testostérone entraîne une hyperplasie des cellules épithéliales et l'apparition de cancer de la prostate (75).

#### ***Taux de testostérone et cancer***

La plupart des études réalisées chez l'homme n'ont pu mettre en évidence une relation significative entre le taux de testostérone circulant et le développement du cancer de la prostate (74). Néanmoins, certaines études ont mis en relation le taux de testostérone sérique et l'incidence du cancer notamment dans la population afro-américaine. Cependant cette relation peut être non significative car le taux sérique de testostérone ne reflète pas l'imprégnation hormonale androgénique au sein de la prostate (75). En effet, la testostérone est le principal androgène circulant tandis que dans les tissus cibles on retrouve un androgène

deux fois plus puissant, la dihydroxytestostérone, formée à partir de la testostérone par l'enzyme 5 $\alpha$ -réductase.

Chez l'animal, de faibles augmentations des taux de testostérone circulant entraînent une hyperplasie des cellules épithéliales et l'apparition de cancer de la prostate (75). La prolifération des cellules tumorales prostatiques est donc en partie contrôlée par les androgènes. Chez des animaux exposés à des substances chimiques cancérigènes, la stimulation de la prolifération des cellules épithéliales de la prostate par des androgènes augmente la sensibilité à induire des cancers de la prostate. La testostérone semblerait potentialiser l'effet cancérigène de substances endogènes ou de l'environnement en favorisant la prolifération cellulaire au niveau tumoral.

Paradoxalement, il semble au contraire qu'un faible taux de testostérone pourrait constituer un facteur de risque de développement de tumeurs prostatiques (74). En effet, l'incidence du cancer est la plus forte dans une période de la vie où la testostérone baisse. De plus, il est montré qu'un taux de testostérone abaissé pouvait être associé à des signes de gravité tels que l'augmentation de la densité en micro-vaisseaux, un score de Gleason plus élevé et un risque de cancer étendu plus important.

La baisse d'un environnement androgénique semble donc défavorable au contrôle de l'équilibre cellulaire et tissulaire prostatique. Néanmoins, ce développement peut s'expliquer par la mise en place de voies de contrôle androgénique différentes, indépendantes de la fixation des androgènes au niveau de leurs récepteurs (74). Il s'agit du cancer de la prostate androgéno-indépendant (CPAI), forme agressive du cancer qui se développe dans certains cas au cours du développement tumoral.

### ***Imprégnation prénatale et cancer de la prostate***

Des études menées chez la femme enceinte ont mesuré le taux d'hormone mâle circulant afin d'identifier un possible facteur de risque de développement du cancer de la prostate. La mesure du taux de testostérone circulant chez des femmes enceintes afro-américaines et des américaines d'origine caucasienne durant le 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse met en lumière des différences majeures (75). Il apparaît que les femmes afro-américaines ont un taux de testostérone jusqu'à 47 fois plus important comparé aux autres femmes. La forte exposition



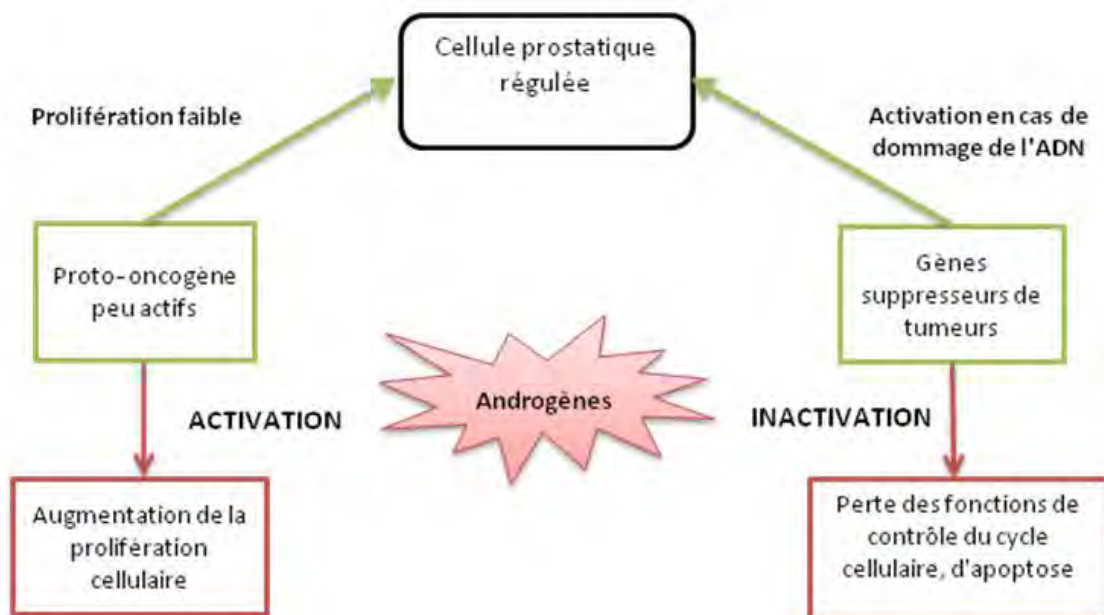
aux androgènes durant la vie fœtale pourrait par conséquent entraîner à l'âge adulte un risque plus élevé de développer un cancer de la prostate.

Le lien direct entre taux de testostérone circulant et cancer de la prostate est probablement faible. Les androgènes joueraient davantage un rôle permissif dans l'initiation et dans le développement du cancer par interaction avec les voies de prolifération et de différenciation cellulaires. L'imprégnation prénatale aux androgènes pourrait également favoriser le développement tumoral durant l'âge adulte.

### *Androgènes et développement tumoral*

Les androgènes sont impliqués dans l'initiation et la progression tumorales. Ils jouent un rôle permissif et interviennent au niveau de plusieurs éléments clefs du développement tumoral : la prolifération cellulaire, les phénomènes d'apoptose ainsi que dans les mécanismes à l'origine du processus métastatique (**Figure 19**) (76). Dans les cellules cancéreuses, les androgènes altèrent ces processus principalement par fixation à leurs récepteurs (RA) et par régulation de l'activité transcriptionnelle des gènes dépendants des récepteurs nucléaires aux androgènes. Des mécanismes de régulation indirects impliquant ou non le RA peuvent également avoir lieu.

**Figure 19: Androgène et processus cancérogène**



La fixation des androgènes au niveau du domaine de liaison au ligand du RA (**Figure 20**) entraîne son activation par changement conformationnel et dissociation des protéines de choc thermique (HSP) (73). Le récepteur activé est ensuite phosphorylé et s'associe à un autre récepteur pour former un dimère. Le complexe dimérique ligand-récepteur passe ensuite au niveau du noyau de la cellule et se fixe grâce à son site de fixation à l'ADN au niveau de séquences spécifiques appelées « éléments de réponse aux androgènes » (AREs). Ces éléments sont contigus aux promoteurs des gènes dépendants des récepteurs nucléaires aux androgènes. En association avec des co-activateurs ou des co-répresseurs du RA et d'autres facteurs de transcription, le RA est capable d'activer ou au contraire d'inhiber grâce à son domaine amino-terminal la transcription des gènes impliqués dans la prolifération et la différenciation cellulaires, les mécanismes d'apoptose, ou dans le processus métastatique. Une zone fonctionnelle spécifique du récepteur dénommée AF-1, regroupant deux régions à fonction puissante appelées t-1 et t-5, possède un pouvoir activateur de la transcription particulièrement marqué.

**Figure 20: Différents domaines du récepteur aux androgènes (73)**



#### *-Androgènes et prolifération cellulaire tumorale*

Au sein des cellules cancéreuses, les androgènes altèrent et dérèglent les mécanismes et les voies de transduction du signal responsables de la prolifération cellulaire, ce qui participe à une prolifération cellulaire non contrôlée et au développement tumoral (76).

#### **Androgènes et voies de signalisation RAS/ MAPK et PI3KT/AKT**

Ces voies de transmission du signal sont activées par des récepteurs aux facteurs de croissance suite à la fixation de leurs ligands (EGF : Epidermal Growth Factor, IGF : Insuline-like Growth Factor, FGF : Fibroblast Growth Factor) (77). Ce sont des récepteurs à activité tyrosine kinase qui suite à leur activation, se dimérisent et s'activent par

phosphorylation des domaines tyrosine kinase. Cette activation du récepteur entraîne par la suite une activation en chaîne de protéines kinases et d'un facteur de transcription, qui favorise l'expression de nombreux gènes impliqués dans la prolifération cellulaire, l'invasion, la migration cellulaires et la survie cellulaire. Les androgènes interagissent à différents niveaux de ces voies de signalisation, en les activant ils favorisent la prolifération et la survie cellulaires au niveau prostatique.

Dans la **voie RAS/MAPK**, le récepteur activé entraîne le recrutement du complexe protéique Grb2/Sos, qui grâce à son activité GEF active la protéine Ras, par passage de la forme GDP inactive de Ras vers sa forme GTP activée (77). Ensuite, la protéine Ras-GTP par son action kinase active la protéine MAPK-kinase, qui à son tour active le facteur de transcription ERK. Après translocation nucléaire, ce dernier favorise l'expression de gènes codant pour les facteurs de transcription c-FOS, c-MYC, c-JUN, JUNB. Ils sont responsables de l'activation transcriptionnelle de nombreux gènes notamment ceux de la cycline D1 et de la cdk6, responsables de l'initiation du cycle cellulaire en phase G1.

Les androgènes activent cette voie RAS/MAPK à différents niveaux, ce qui favorise la prolifération cellulaire et le développement tumoral (76). Par régulation transcriptionnelle des gènes, ils favorisent la surexpression des ligands IGF, FGF-8. Parallèlement, ils régulent négativement la transcription du gène qui code pour l'IGF-binding protein (IGFBP) entraînant une diminution de l'expression de l'IGFBP, et par conséquent une augmentation de l'activité de l'IGF.

Dans la **voie PI3K/AKT**, le récepteur activé entraîne l'activation de la phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K), qui grâce à son activité catalytique permet la formation de phosphatidylinositol-3,4,5-triphosphate (PIP3) à partir des phosphoinositides de la membrane cellulaire (77). Le PI3P active alors partiellement la protéine kinase B (PKB ou encore appelé AKT) dont l'activation complète requiert la phosphorylation par une autre kinase (PDK1).

La protéine PKB exerce un effet anti-apoptotique sur la cellule par phosphorylation et inactivation de protéines pro-apoptotiques telles que la protéine Bad ou de facteurs de transcription pro-apoptotique tels que Forkhead-1. De plus, la protéine PKB active le facteur de transcription à activité sérine-thréonine kinase m-Tor, qui favorise la prolifération cellulaire par régulation de la transcription de nombreux gènes dont celui de la cycline D.

Cette voie PI3K/AKT est régulée de façon négative par la phosphatase PTEN, qui hydrolyse le phosphate de la PI3P en position 3, ce qui entraîne l'inactivation de la molécule et cette voie de survie cellulaire.

L'activation de la voie PI3K/AKT semble être favorisée par l'interaction du RA avec la sous-unité régulatrice p85 $\alpha$  de la PI3K, ce qui favorise la mise en place des mécanismes anti-apoptotiques (76). Les androgènes diminuent également l'expression du facteur de transcription Forkhead, facteur suppresseur de tumeur de part ces propriétés anti-proliférative et pro-apoptotique. Ils interagissent directement avec la protéine et bloquent la liaison de Forkhead-1 avec l'ADN, ce qui empêche l'activation de la transcription du ligand pro-apoptotique FasL.

### **Androgènes et régulation des phases du cycle cellulaire**

Le passage entre les différentes phases du cycle cellulaire est régulé par les complexes « cycline/ kinase cycline-dépendante (cdk) » (77). Ces complexes sont eux même régulés par des inhibiteurs des kinases cycline-dépendante, qui permettent de réguler et de stopper le cycle cellulaire au niveau des points de contrôle des lésions de l'ADN, en cas notamment de dommages de l'ADN.

Les androgènes modifient l'expression des cdk(s) et des inhibiteurs des kinases cycline-dépendante, ce qui favorise le passage non régulé du point de restriction et des points de contrôle des lésions de l'ADN (76). Ils augmentent l'expression de la cycline D et du complexe cycline D/ ckd4/ ckd6 qui participe au passage de la phase G1 à S. Cette activation est liée à un mécanisme indirect par régulation post-transcriptionnelle de l'ARNm de la cycline D1 par le facteur de transcription m-Tor.

### ***-Androgènes et phénomène d'apoptose***

Les androgènes peuvent altérer les mécanismes d'apoptose au sein des cellules prostatiques favorisant ainsi la survie cellulaire et la progression tumorale (76).

### **Androgènes et voie intrinsèque de l'apoptose**

La famille Bcl-2 est une famille de protéines transmembranaires situées au niveau de la membrane externe mitochondriale, qui comprend à la fois des éléments anti-apoptotiques tels que Bcl-2 et Bcl-xl et des membres pro-apoptotiques tels que Bax et Bad (77).

Dans les conditions où il y a présence de facteurs de survie, les protéines anti-apoptotiques Bcl-2 et Bcl-xl inhibent l'activité pro-apoptotique de Bax en se liant à celle-ci. Ce mécanisme met en jeu la protéine AKT kinase qui phosphoryle et inactive la protéine pro-apoptotique Bad. Tandis qu'en l'absence de facteur trophique, la protéine pro-apoptotique soluble Bad se lie aux protéines anti-apoptotiques Bcl-2 et Bcl-xl. La protéine Bax ainsi libre et activée favorise au niveau de la membrane mitochondriale la libération dans le cytosol du cytochrome c et l'activation de la cascade des caspases aboutissant à la mort cellulaire.

Les protéines anti-apoptotiques Bcl sont fortement exprimées dans de nombreuses tumeurs dont le cancer de la prostate (77). Parallèlement, on observe une diminution de l'expression de la protéine pro-apoptotique Bax dans les CPAI, ce qui favorise le développement et la progression tumorale (76). Les androgènes semblent favoriser la survie cellulaire tumorale au niveau prostatique en amplifiant les mécanismes anti-apoptotiques et en inhibant en parallèle les phénomènes pro-apoptotiques (76). Ils entraînent l'augmentation de l'expression des molécules anti-apoptotiques Bcl-2 et Bcl-xl (proto-oncogènes), selon un mécanisme de régulation transcriptionnelle indirect qui fait intervenir la protéine E2F1 au niveau du promoteur du gène de Bcl-2. Parallèlement, ils diminuent l'expression de la protéine pro-apoptotique Bax par augmentation de la transcription d'un micro-ARN miR-125b, qui régule de façon négative l'expression du gène Bax.

### **Androgènes et voie extrinsèque de l'apoptose**

L'apoptose de la cellule peut être déclenchée par des signaux de « mort » tels que le TNF libéré par les macrophages ou par le ligand FasL, protéine de surface exprimée par les cellules Natural killer (NK) et les lymphocytes T cytotoxiques (77). Ces signaux entraînent l'activation du récepteur de surface et le recrutement d'une protéine adaptatrice FADD qui active la caspase 8 et l'ensemble de la cascade amplificatrice des caspases qui conduit à la mort cellulaire.

Dans le cancer de la prostate, on observe une augmentation de l'expression de C-FLIP, une protéine qui inhibe la caspase 8 et qui confère aux cellules une résistance aux messagers de mort cellulaire (76). Les androgènes augmentent l'expression de la protéine C-FLIP par régulation transcriptionnelle positive du gène codant pour la protéine, via la présence d'un ARE au niveau du promoteur du gène.

### **Androgènes et voie NF-κB**

Le facteur de transcription NF-κB est rapidement activé par des cytokines inflammatoires comme le TNF ou l'interleukine 1 (IL-1), en réponse à un état inflammatoire ou à diverses situations stressantes (77). Elle apporte une réponse rapide de lutte face aux agressions en favorisant les réponses immunitaires de la cellule et les mécanismes anti-apoptotiques.

Dans une cellule au « repos », NF-κB est séquestré dans le cytosol et est maintenu sous une forme inactive par un inhibiteur I-κB. Suite aux signaux de stress cellulaire, une protéine kinase I-κB kinase s'active et phosphoryle l'inhibiteur I-κB, ce qui entraîne son ubiquitinylation et sa dégradation protéasomique. Le facteur de transcription NF-κB est alors activé et est transféré au niveau nucléaire où il active la transcription de nombreux gènes dont ceux codant pour des cytokines, des chimiokines ainsi que des protéines anti-apoptotiques.

Les androgènes altèrent cette réponse adaptative face aux situations de stress et empêchent la mise en place d'une réponse immunitaire adaptée, ce qui favorise le développement tumoral (76). Ils diminuent la dégradation de l'inhibiteur I-κB, ce qui maintient le facteur NF-κB dans sa forme inactive. De plus, l'activation du RA régule négativement l'activité transcriptionnelle du gène codant pour la sous unité p65 de NF-κB, bloquant alors sa localisation nucléaire et son activité transcriptionnelle.

### ***- Androgènes et développement métastatique***

Le processus métastatique met en jeu différents mécanismes notamment la transition épithélium-mésenchyme des cellules épithéliales tumorales, le remodelage de la matrice extra-cellulaire et le développement de la néovascularisation. Les androgènes favorisent plusieurs de ces mécanismes et contribuent ainsi au développement de formes métastatiques du cancer de la prostate (76).

L'activation de la voie NF-κB semble être impliquée dans le passage d'une forme localisée de la tumeur prostatique à une forme métastatique. En effet, chez la souris l'inhibition de la voie NF-κB est associée à une réduction de l'expression du VEGF, de l'IL-8 et de la métalloprotéinase-9 avec diminution de l'angiogenèse, de l'invasion cellulaire et du développement métastatique (76). De ce fait, l'expression nucléaire de NF-κB dans la tumeur initiale est hautement prédictive du développement à posteriori de métastases au niveau des ganglions lymphatiques pelviens. Les androgènes interviennent au niveau de la voie NF-κB,

soit comme vu précédemment en l'inhibant, ou en l'activant à un certain stade du développement tumoral ce qui favorise le passage à une forme métastatique du cancer.

Les cadherines sont des protéines transmembranaires qui participent à l'adhésion cellulaire et interviennent dans la mise en place de formes métastatiques du cancer.

La perte d'expression des E-cadherines entraîne la perte de jonction entre les cellules tumorales, ce qui favorise la migration cellulaire et le développement de métastases à partir de la tumeur initiale. De ce fait, par inhibition de l'expression de l'E-cadherine, les androgènes pourraient favoriser le développement de formes métastatiques du cancer (76).

Parallèlement, la cadherine-11 est une protéine d'adhésion qui participe à l'adhésion cellulaire au niveau des ostéoblastes. Ainsi, l'augmentation de l'expression de la cadherine-11 est associée à un état peu différencié et au développement de cancer de la prostate métastatique. Les androgènes augmentent l'expression de la cadherine-11 selon un mécanisme indirect, ce qui favorise le développement de métastases osseux (76).

La maspin est une protéine qui appartient à la famille des sérines protéases, elle inhibe l'invasion tumorale et est donc considérée comme un suppresseur de tumeur. La perte d'expression de maspin est associée à une grande variété de tumeurs telles que le cancer de la prostate et le cancer du sein (77). Les androgènes régulent négativement l'expression de la protéine par régulation transcriptionnelle directe du gène, ce qui favorise le développement tumoral (76).

Le développement tumoral est étroitement lié à des modifications d'expression génomiques qui amènent à une perte de fonction des gènes suppresseurs de tumeur (tels que le gène de la maspin) et parallèlement à l'augmentation de l'expression de gènes qui codent pour des proto-oncogènes (tels que la protéine anti-apoptotique Bcl-2). En activant l'expression de proto-oncogènes et en diminuant celle des facteurs suppresseurs de tumeur, les androgènes entraînent une altération de la prolifération cellulaire et des phénomènes d'apoptose, ce qui favorise le développement tumoral prostatique et l'invasion tumorale (**Figure 19**). Les androgènes modulent l'expression protéique principalement par régulation transcriptionnelle directe suite à la fixation au niveau du RA. L'activation du récepteur aux androgènes peut par ailleurs se faire également de façon indépendante de la fixation des androgènes au niveau du RA, la tumeur se développe alors de façon indépendante à l'environnement androgénique : il s'agit du cancer androgéno-indépendant.

### ***Cancer de la prostate androgéno-indépendant (CPAI)***

Le CPAI constitue une forme létale de cancer de la prostate qui se développe suivant plusieurs mécanismes reliés au mécanisme d'action des androgènes (74). La voie de signalisation des androgènes est impliquée dans le développement du CPAI, cependant son activation se fait de façon indépendante à la fixation des androgènes au niveau du RA.

- La tumeur peut devenir « hypersensible » à l'activation par les androgènes du fait d'une augmentation de l'expression du RA ou d'une plus grande sensibilité du récepteur aux androgènes.

- La cellule cancéreuse peut acquérir la capacité de contourner la régulation androgénique, l'activation du RA se fait alors de façon aberrante par différents stéroïdes (acétate de cyprotérone) ou par des anti-androgènes (hydroxyflutamide).

- Le RA peut être activé de façon indépendante à la fixation d'un ligand, par des voies de signalisation intracellulaire telles que la voie des MAP-kinases ou la voie PI3-AKT. La voie PI3-AKT joue un rôle dans la progression vers l'hormono-indépendance, avec la perte d'activité de la phosphatase PTEN (gène suppresseur de tumeur). Cela entraîne la présence cumulative de PIP3 et l'activation dérégulée de la voie de signalisation avec une prolifération cellulaire anarchique et la résistance à la mort cellulaire programmée.

- Le développement tumoral vers l'hormono-indépendance peut également se faire selon des mécanismes non liés à l'activation du RA, notamment par augmentation de protéines anti-apoptotiques de la famille Bcl et la mise en place de réponses adaptatives face au stress.

- **Polymorphisme génétique associé à la voie androgénique et cancer de la prostate**

Les androgènes et leurs métabolites sont synthétisés par un ensemble d'enzymes (**Annexe 5**), pour lesquelles un polymorphisme génétique est retrouvé au sein des populations. Cela pourrait expliquer en partie les différences observées au niveau de l'incidence du cancer et de son évolution, de part notamment l'instauration d'un environnement hormonal spécifique (72,78).



## ***Récepteur au androgène (RA)***

### ***Polymorphisme associé au domaine amino-terminal***

Le gène du RA code pour 4 domaines fonctionnels dont le domaine transcriptionnel amino-terminal codé par un exon (exon 1) composé d'une répétition polymorphe (CAG)<sub>n</sub>CAA (**Figure 20**). Au niveau du microsatellite, une variation dans le nombre de répétitions du trinuécléotide CAG est mise en évidence, ce qui amène à une variation du nombre de résidus glutamine au niveau du domaine N-terminal (78). La population afro-américaine à risque élevé de cancer de la prostate présente un plus faible nombre de répétitions, tandis que la population américaine d'origine caucasienne et asiatique moins à risque de cancer possède un nombre de répétitions plus important. In vitro, il apparaît que le nombre de répétitions de CAG est inversement proportionnel à l'activité transcriptionnelle du récepteur. Un faible nombre de répétitions augmente l'activité transcriptionnelle du récepteur, du fait notamment d'une affinité différentielle des protéines co-activatrices ARA24 et p160. Cette modification de la régulation transcriptionnelle des gènes par les androgènes pourrait être à l'origine d'une altération de la prolifération cellulaire au niveau prostatique et favoriser le développement tumoral.

### ***Polymorphisme associé au site de liaison au ligand***

Des mutations du gène du RA au niveau de la région qui code pour le site de liaison au ligand sont mises en évidence notamment dans les cancers de la prostate hormono-indépendants (78). Ces mutations entraînent des modifications de l'interaction ligand-récepteur et de l'activation du récepteur. Des ligands autres que les androgènes peuvent ainsi activer le récepteur : progestérone, œstrogènes, antagonistes aux androgènes, corticoïdes. Dans certains cas, on observe une diminution de l'activation du récepteur suite à la fixation du ligand, du fait de la faible interaction avec la protéine chaperonne Hsp90 nécessaire à une liaison forte ligand-récepteur. L'ensemble de ces mutations entraînent une dissociation de l'activation du récepteur par son ligand spécifique et donc une prolifération cellulaire indépendante de l'activation du récepteur par les androgènes.

## ***Gènes impliqués dans la synthèse des androgènes***

### ***Polymorphisme associé au CYP17***

Le gène CYP 17 code pour une enzyme qui possède une activité 17 $\alpha$ -hydroxylase et 17,20-lyase. Cette enzyme intervient dans la voie de la biosynthèse de la testostérone au niveau des gonades. Un polymorphisme de l'allèle CYP17A1 par substitution d'un nucléotide T vers C est observé, il s'agit de l'allèle variant CYP17A2 (78). L'association entre l'allèle variant CYP17A2 et le risque de cancer de la prostate est controversée, même si l'allèle variant semble plus fréquent dans les populations d'origine africaine.

### ***Polymorphisme associé au SRD5A2***

Le gène SRD5A2 qui code pour la 5 $\alpha$ -réductase, enzyme qui convertit la testostérone en dihydrotestostérone (DHT) au niveau de la prostate, présente un polymorphisme important. Ce polymorphisme entraîne une modification des taux de DHT et pourrait expliquer les différences de risque de développer un cancer selon les populations considérées (78).

Il existe un polymorphisme dans la répétition du dinucléotide TA au niveau de la région 3' non transcrite de l'exon 5 (78). Une forte répétition du dinucléotide est retrouvée dans la population afro-américaine et dans la population antillaise. Cette région intervient dans la régulation de la production protéique de l'enzyme et peut donc conférer une susceptibilité individuelle accrue dans le risque de développement de cancer de la prostate.

Au niveau du codon 89, une substitution valine en leucine est mise en évidence (V89L) (78). L'association entre cet allèle mutant et le risque de cancer est controversée. Cette mutation est corrélée à une augmentation du risque de cancer notamment chez le sujet jeune et dans sa forme agressive. Alors que le génotype homozygote variant (L/L) est retrouvé de façon importante dans la population asiatique à faible risque de développer un cancer de la prostate.

Au niveau du codon 49, c'est une substitution alanine par thréonine (A49T) qui est retrouvée, elle entraîne une augmentation de l'activité de la 5 $\alpha$ -réductase (78). Cette substitution est associée à une augmentation du risque de cancer de la prostate notamment agressif dans la population afro-américaine et hispanique.

## ***Gènes impliqués dans le métabolisme des androgènes.***

### ***Polymorphisme associé au CYP1B1***

Le gène CYP1B1 code pour une enzyme qui catalyse l'hydroxylation de la testostérone et son élimination. La relation entre les variants du gène et une augmentation du risque de cancer est controversée (78). Un SNP (single nucleotide polymorphism) au niveau du codon 119 (substitution alanine par serine) est corrélé avec une augmentation du risque de cancer de la prostate au sein de la population japonaise. Tandis qu'une étude analysant 13 SNPs du gène n'a mis en évidence qu'une faible relation entre 5 SNPs et le risque de cancer de la prostate.

### ***Polymorphisme associé au CYP3A4 - CYP3A5***

Le gène CYP3A4 code pour une enzyme qui catalyse le métabolisme de la testostérone en 2 $\beta$ , 6- $\beta$  ou 15 $\beta$ -hydroxytestostérone. Le polymorphisme du gène dans la région 5' régulatrice (substitution A par G) est associé à une augmentation des taux en androgènes ainsi qu'à une augmentation du risque de cancer et de sa sévérité, à la fois dans la population caucasienne âgée et chez les afro-américains (78).

## **(2) Les œstrogènes**

Récemment, il a été montré que les œstrogènes sont impliqués de façon toute aussi importante que les androgènes dans le développement et la progression du cancer de la prostate (79,80). L'œstradiol (E2) est majoritaire au niveau circulant, c'est un œstrogène puissant qui résulte de la métabolisation de la testostérone par l'aromatase (CYP19) au niveau des tissus périphériques : principalement au niveau du tissu adipeux mais également dans la peau, le rein, le cerveau, l'os, la prostate. L'aromatase transforme également l'androstènedione en œstrone qui possède une activité œstrogénique réduite comparée à l'œstradiol.

### **• Rôle des œstrogènes dans le cancer**

Chez l'animal, les œstrogènes sont capables d'induire une prolifération anormale des cellules épithéliales au niveau prostatique (79,80). Les œstrogènes induisent également une inflammation au niveau de la prostate de façon indépendante de la présence des androgènes. L'unique présence des androgènes apparaît alors comme insuffisante au développement tumoral et leur association avec les œstrogènes semble nécessaire (79,80). Chez l'homme, la DHT est convertie en œstradiol par l'enzyme aromatase au niveau des tissus périphériques et au niveau du stroma de la prostate. Au niveau des cellules épithéliales malignes de la prostate,

on observe une expression aberrante de l'enzyme sous l'action de facteurs d'inflammation, qui pourrait être en partie responsable du développement tumoral.

A l'opposé, les œstrogènes ont aussi des effets essentiels et protecteurs dans de nombreux tissus et organes (79,80). En effet, le déficit en aromatase induit de nombreuses pathologies telles que des troubles de la fertilité, un retard de maturation du squelette, une ostéoporose, des troubles du métabolisme lipidique et une hyperinsulinémie. De plus, les œstrogènes exercent une régulation négative sur la production des androgènes et participe ainsi à l'homéostasie hormonale au niveau de la glande prostatique.

### ***Taux d'œstrogènes et cancer de la prostate***

Les variations des taux d'œstrogènes peuvent expliquer en partie les différences de l'incidence du cancer de la prostate observées à travers le monde (79,80). En effet, on observe un taux d'œstrogènes plus important chez les afro-américains à risque plus élevé de cancer, comparé au taux chez les américains d'origine caucasienne. De même, un taux plus faible est observé au sein de la population japonaise à faible risque de cancer comparé au taux retrouvé au sein de la population allemande. Des populations (âgées de 65 ans ou plus) d'origine africaine (aux Etats-Unis et en Afrique de l'ouest) présentent un taux d'œstrogènes supérieur à celui des caucasiens et des asiatiques, avec un taux de  $17\beta$ -œstradiol 10 à 16 fois plus élevé et un taux d'œstrone 27 à 39 fois plus élevé. De même, les ratios E2/testostérone totale et E1/androstènedione sont plus élevés dans les populations d'origine africaine par rapport aux autres populations. Un taux d'œstrogènes élevé semble donc être corrélé à une augmentation du risque de cancer de la prostate. De plus avec l'âge, on observe un déséquilibre du ratio entre le taux d'œstrogènes circulant et le taux d'androgènes en faveur des œstrogènes. Cela s'explique par la diminution de la production des androgènes au niveau des testicules et parallèlement une augmentation de la production d'œstrogènes par augmentation de l'aromatase périphérique notamment au niveau du tissu adipeux. Ainsi, l'augmentation de l'exposition œstrogénique due à l'origine ethnique et à l'âge pourrait être responsable de l'augmentation du risque de développement de cancer de la prostate.

### ***Imprégnation prénatale et cancer***

L'exposition prénatale et néonatale à des œstrogènes endogènes ou environnementaux pourrait être responsable d'une augmentation du risque de cancer de la prostate à l'âge adulte (79,80). Le taux d'œstradiol circulant observé chez des femmes enceintes afro-américaines est

plus élevé que chez celles d'origine caucasienne. De plus les enfants des femmes qui ont pris du diéthylstilbestrol Distilbène® durant la grossesse ont un risque plus élevé de développer un cancer. Une exposition plus importante aux œstrogènes durant la vie fœtale pourrait donc être à l'origine d'un risque plus élevé de développer un cancer de la prostate à l'âge adulte.

Chez le rongeur, l'exposition durant la période périnatale et néonatale à des œstrogènes induit à l'âge adulte au niveau de la prostate une inflammation, une hypertrophie du stroma, une augmentation de la prolifération cellulaire épithéliale ainsi qu'une modification des concentrations en récepteurs hormonaux (79,80). L'imprégnation œstrogénique précoce pourrait donc entraîner des reprogrammations épigénétiques au niveau de gènes impliqués dans la régulation de la prolifération cellulaire. En effet, des altérations épigénétiques sont mises en évidence dans la méthylation de la région CpG du promoteur de l'enzyme phosphodiesterase, responsable de la régulation de la prolifération cellulaire par l'intermédiaire de l'AMPc.

### *Mécanismes dépendant de l'activation du récepteur*

Le récepteur des œstrogènes appartient à la superfamille des récepteurs nucléaires et comprend deux isoformes ER- $\alpha$  et ER- $\beta$  aux fonctions et aux localisations différentes. Au niveau de la prostate, ER- $\beta$  est principalement retrouvé au niveau des cellules épithéliales de la prostate et ER- $\alpha$  est lui exprimé principalement au niveau du stroma et dans une moindre mesure au niveau des cellules épithéliales. Des modèles animaux de souris permettent de mettre en évidence les fonctions respectives de ces deux récepteurs (80).

### *Récepteur ER- $\alpha$*

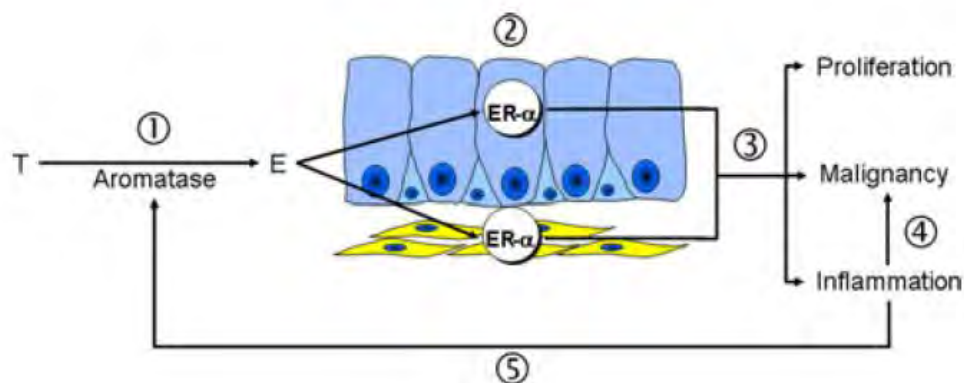
L'activation du récepteur ER- $\alpha$  est responsable des effets néfastes attribués précédemment aux œstrogènes: prolifération anormale, inflammation et phénomène cancérogène (80).

A l'aide de souris dépourvues de récepteur ER- $\alpha$  ( $\alpha$ -ERKO) ou de récepteur ER- $\beta$  ( $\beta$ -ERKO), il est montré que la prolifération tumorale est sous la dépendance du récepteur ER- $\alpha$  par induction d'une prolifération cellulaire anormale et la production de messagers inflammatoires. L'expression du récepteur ER- $\alpha$  à la fois au niveau du stroma et au niveau épithélial est nécessaire à l'induction de métaplasie au niveau épithélial.

Le stroma constitue le siège des mécanismes de régulation du fait de la présence du récepteur ER- $\alpha$ , et de la formation d'œstrogènes par l'aromatase. Il exerce une régulation paracrine sur les cellules épithéliales où se développe le cancer.

L'activation de l'aromatase est régulée au niveau du stroma par des facteurs de l'inflammation, les cytokines, produites suite à l'activation du récepteur ER- $\alpha$ . Il a donc formation d'une boucle d'activation avec au centre le récepteur ER- $\alpha$ , qui favorise la prolifération cellulaire, l'inflammation et la synthèse de son propre ligand (**Figure 21**).

**Figure 21: Effets néfastes et pro-carcinogènes liés à l'activation du récepteur ER- $\alpha$  (80)**



Le récepteur ER- $\alpha$  semble aussi impliquer dans le développement tumoral suite à une exposition œstrogénique néonatale (80). En effet, des rats exposés dans la période néonatale aux œstrogènes présentent une diminution de l'expression du récepteur ER- $\beta$  et parallèlement une augmentation de l'expression du récepteur ER- $\alpha$ , associées au développement de lésions hyperplasiques, néoplasiques et dysplasiques au niveau de la prostate.

### **Récepteur ER- $\beta$**

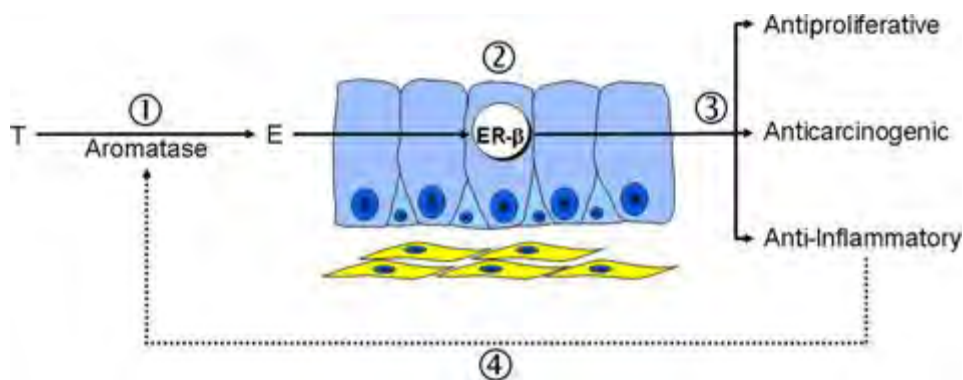
L'activation du récepteur ER- $\beta$  exerce un effet anti-prolifératif, anti-inflammatoire et possiblement anti-tumoral au niveau de l'épithélium de la prostate (80). En effet, le développement de cancer de haut grade est associé à une diminution de l'expression du récepteur ER- $\beta$ , due à une hyperméthylation au niveau du promoteur du gène du récepteur ER- $\beta$ .

Chez l'animal, des souris ERKO- $\beta$  développent une hyperplasie au niveau de la prostate. Parallèlement des souris dépourvues d'aromatase donc incapables de synthétiser de

l'œstradiol et d'activer ER- $\beta$  développent une hyperplasie et une hypertrophie au niveau de la prostate. L'administration d'agonistes du récepteur ER- $\beta$  à ces souris supprime la prolifération des cellules épithéliales et favorise l'apoptose en comparaison à l'administration d'agonistes du récepteur ER- $\alpha$ .

Par conséquent, l'absence d'activation du récepteur ER- $\beta$  entraîne une augmentation de la prolifération au niveau de la prostate par absence de contrôle négatif du récepteur ER- $\beta$  sur les phénomènes de prolifération et d'inflammation au niveau prostatique (**Figure 22**).

**Figure 22: Effets bénéfiques et protecteurs liés à l'activation du récepteur ER- $\beta$  (80)**



L'exposition aux œstrogènes durant la période prénatale, néonatale et l'augmentation du risque de cancer met en évidence le rôle du récepteur ER- $\beta$  en tant qu'élément protecteur (80). En effet, des souris  $\alpha$ -ERKO exposées en période néonatale à du DES ne développent pas de réponse tumorale. Tandis que des souris  $\beta$ -ERKO exposées au DES présentent une dysplasie au niveau des cellules épithéliales et une infiltration de cellules inflammatoires au niveau de la prostate.

### *Mécanismes indépendants de l'activation du récepteur ER*

L'activité pro-cancérogène des œstrogènes pourrait être liée également à un mécanisme indépendant de l'activation du récepteur des œstrogènes. La bioactivation des œstrogènes E1 et E2 en métabolites génotoxiques (tels que les 2- et 4-hydroxy-catechol-œstrogènes) par les cytochromes P450 CYP1A1 et CYP1B1 pourrait en être responsable (80).

Chez le rat traité par l'association testostérone et œstradiol, des ruptures des brins d'ADN ainsi que la présence de 8-hydroxy-2-deoxyguanosine (marqueur du stress oxydatif) sont mises en évidence. Ainsi, les métabolites induits par la bioactivation des œstrogènes peuvent

induire des dommages au niveau de la séquence d'ADN notamment par la formation d'adduits. De plus, ces métabolites et leurs intermédiaires sont à l'origine d'un stress oxydatif et favorisent la formation d'espèces oxygénées réactives qui entraînent des dommages au niveau des protéines, des lipides et de l'ADN des tissus cibles.

- **Polymorphisme génétique associé à la voie des œstrogènes et cancer de la prostate**

Le polymorphisme des gènes impliqués dans la synthèse et le métabolisme des œstrogènes pourrait être associé à un risque plus élevé de développer un cancer de la prostate au sein de certaines populations (79).

En effet, l'allèle CYP1A1m1 et CYP1B1 (L432V) ainsi que la mutation du gène de la COMT (catechol-O-méthyltransferase) au niveau des codons 62 et 158 sont associés à une modification du risque de cancer de la prostate dans certaines populations. De plus, un variant CYP1A1v localisé préférentiellement dans le noyau et dans les mitochondries confère un plus grand risque de cancérogenèse par rapport à la forme cytosolique du cytochrome.

Un polymorphisme est également retrouvé au niveau du gène CYP19 qui code pour l'enzyme aromatasase. La répétition (TTA)<sub>n</sub> au niveau de l'intron 4 et le génotype (C/T) comparé au génotype (T/T) sont associés à des formes familiales de cancer de la prostate.

### **iii) Traitements du cancer de la prostate**

Tous les patients atteints d'un cancer de la prostate doivent être pris en charge. La stratégie de prise en charge est définie par l'urologue en accord avec le patient et le médecin traitant à partir de l'avis rendu par la réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) (69).

L'espérance de vie et donc l'évaluation des comorbidités est déterminante dans le choix de la prise en charge des patients diagnostiqués (69). Le seuil d'espérance de vie de 10 ans est proposé pour l'initiation d'un traitement à visée curative.

En l'absence d'initiation d'un traitement curatif, une surveillance active ou alors une surveillance-abstention sont mises en place, ces situations répondent à des critères bien précis (69).



## **(1) Traitements à visée curative**

La stratégie thérapeutique est définie selon le niveau d'envahissement de la tumeur (stade « cTNM »), et pour les tumeurs localisées selon le risque de récurrence (classification de D'Amico).

A stratégie thérapeutique égale, la préférence du patient face à la balance bénéfices-risques de chaque traitement est prise en considération.

Elle fait appel selon les cas à la chirurgie, la radiothérapie, l'hormonothérapie et à la chimiothérapie. Ces différents traitements sont le plus souvent combinés (**Tableau 9**).

- **La prostatectomie**

Elle est réservée aux tumeurs localisées de risque faible à risque élevé. La prostatectomie peut être réalisée par voie ouverte ou cœlioscopie (transpéritonéale ou extra-péritonéale), éventuellement robot-assistée (69).

Suite à la chirurgie, le patient peut présenter une incontinence urinaire (le plus souvent résolutive à 1 an), une dysfonction érectile (avec amélioration au bout des deux premières années). Néanmoins, l'anéjaculation est constante du fait de l'ablation des vésicules séminales.

Lors de la chirurgie, la préservation des bandelettes neurovasculaires (unilatérales ou bilatérales) est un facteur clef de récupération de la fonction érectile.

- **La curiethérapie**

Elle est uniquement réservée aux tumeurs localisées à faible risque de récurrence pour des patients de 70 ans ou plus (69). En effet, elle a une action localisée et les résultats à 10 ans en termes de récurrence ne sont pas bien établis.

Il s'agit de l'implantation intraprostatique de grains d'iode radioactif permanents (iode 125) par voie périnéale et sous contrôle échographique en anesthésie générale.

Les effets secondaires sur les tissus avoisinants sont faibles, il peut cependant dans certains cas apparaître une urétrite et une dysurie. Une dysfonction érectile apparaît dans un certain nombre de cas de façon progressive (3 à 5 ans après le traitement), mais elle répond de façon favorable aux inhibiteurs de la phosphodiesterase (PDE5).

- **La radiothérapie externe**

Elle représente avec la prostatectomie la seconde modalité du traitement à visée curative du cancer de la prostate localisé (69). Elle est également utilisée dans les tumeurs localement

avancées. Elle est réalisée en plusieurs séances (4 à 5) par semaine sur une durée de 6 à 8 semaines. La radiothérapie conformationnelle trois dimensions qui détermine plus précisément le volume à irradier, grâce à un repérage préalable par tomодensitométrie (TDM), permet d'augmenter les doses d'irradiation tout en ménageant au mieux les organes de voisinage.

Malgré cette technique, l'irradiation des tissus environnants peut entraîner des complications précoces en termes de troubles rectaux inflammatoires (selles glaireuses et fractionnées avec ténésmes, anite), de troubles urinaires (pollakiurie, impériosité mictionnelle, dysurie) et par la suite l'apparition progressive (entre 12 et 18 mois) de dysfonction érectile et de cystite radique.

**Tableau 9: Stratégie thérapeutique du cancer de la prostate en fonction du stade tumoral (69)**

STADE NON MÉTASTATIQUE	
Tumeur localisée à faible risque*	<p><b>Traitement immédiat :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• prostatectomie (+/- curage ganglionnaire)</li> <li>• ou curiethérapie</li> <li>• ou radiothérapie externe</li> </ul> <p><b>Traitement différé à discuter dans des situations particulières (**): « surveillance active » ou « abstention surveillance clinique »</b></p>
Tumeur localisée à risque intermédiaire*	<p><b>Traitement immédiat :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• prostatectomie (curage ganglionnaire recommandé)</li> <li>• ou radiothérapie externe** : <ul style="list-style-type: none"> <li>- en monothérapie avec une augmentation de la dose (radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité guidée par imagerie)</li> <li>- ou en association à une hormonothérapie (≤ 6 mois), alors sans augmentation de dose</li> </ul> </li> <li>• exceptionnellement, une curiethérapie peut être discutée.</li> </ul> <p><b>Traitement différé à discuter dans des situations particulières (**): « abstention surveillance clinique »</b></p>
Tumeur localisée à haut risque *	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Radiothérapie externe (***) en association à une hormonothérapie prolongée (2-3 ans)</li> <li>• Ou prostatectomie totale (curage ganglionnaire recommandé)</li> </ul>
Tumeur localement avancée (stades T3b-T4)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Radiothérapie externe (***) en association à une hormonothérapie prolongée (2-3 ans)</li> </ul>
STADE MÉTASTATIQUE (N+ OU M+)	
Atteinte ganglionnaire (N+) ou à distance (M+)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hormonothérapie <ul style="list-style-type: none"> <li>- Une radiothérapie pelvi-prostatique complémentaire peut être discutée dans le sous-groupe de tumeurs N+</li> <li>- Une chimiothérapie peut être proposée en cas de résistance à la castration</li> </ul> </li> </ul>

- **L'hormonothérapie**

Le cancer de la prostate est dit hormono-dépendant, c'est-à-dire que le développement tumoral est sous le contrôle des hormones sexuelles dont la testostérone. L'hormonothérapie consiste à empêcher l'action stimulante proliférative de la testostérone sur les cellules cancéreuses.

L'hormonothérapie est utilisée dans deux types de situations (69):

- Dans le traitement des formes localisées à risque intermédiaire et à haut risque et dans les formes localement avancées, elle constitue un traitement adjuvant et est habituellement réalisée avant la radiothérapie. Dans cette indication, elle a pour but de réduire le volume tumoral et donc de réduire le risque d'échec local ou l'apparition de métastases à distance suite au traitement par radiothérapie.
- Dans le traitement des formes métastatiques avec atteinte ganglionnaire et/ou à distance, elle constitue le traitement de 1<sup>ère</sup> intention.

La suppression androgénique se fait par hormonothérapie avec des agonistes de la LHRH ou plus rarement par castration chirurgicale (81).

**Les analogues de la LH-RH** (luteinizing hormone- releasing hormone) tels que la buséreliné, la goséreliné, la leuproréline et la triptoréline entraînent une inhibition de la sécrétion des gonadotrophines hypophysaires (LH) et une suppression de la synthèse des androgènes testiculaires chez l'homme (castration chimique). En effet, administrés de façon continue ils entraînent une « désensibilisation » des récepteurs à la LH-RH. La stimulation des cellules gonatropes hypophysaires et la sécrétion de la LH (luteizing hormone) sont alors bloquées entraînant une inhibition de la synthèse de la testostérone. Cet effet est néanmoins réversible à l'arrêt du traitement.

Ils sont administrés pour la plupart par voie injectable sous-cutanée ou intramusculaire sous des formes à libération prolongée (formes retard 3, 6 ou 12 mois). Seules la goséreliné, la leuproréline et la triptoréline ont une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le traitement adjuvant à la radiothérapie externe dans le cancer de la prostate.

Lors de l'instauration du traitement avant que la désensibilisation soit mise en place, il y a une augmentation transitoire de la production de testostérone (« flare up ») (69). Cela peut dans certains cas entraîner une aggravation des symptômes urinaires et une augmentation des

douleurs osseuses d'origine métastatique. Par conséquent en début de traitement, un **anti-androgène non stéroïdien** tel que la flutamide, la bicalutamide ou la nilutamide est prescrit afin d'instaurer un blocage androgénique complet et de réduire la possible aggravation des symptômes liée au début du traitement (81).

Les principaux effets indésirables des anti-androgènes sont liés à l'abaissement des taux plasmatiques de testostérone (bouffées de chaleur, diminution de la libido, impuissance). Des cas de perte osseuse sont décrits en cas d'utilisation prolongée.

- **La chimiothérapie**

Elle est indiquée dans les formes métastatiques résistantes à la castration chimique. Le docétaxel est un antinéoplasique utilisé en 1<sup>ère</sup> intention en association avec la prednisone ou la prednisolone (81). Les effets indésirables les plus fréquents sont une neutropénie réversible, une anémie, une alopecie, des nausées et vomissements, une stomatite, des diarrhées et une asthénie (69). Les patients traités par docétaxel doivent s'abstenir de consommer du pamplemousse (fruit et jus) qui majore le risque d'effets indésirables (fréquence et gravité) du traitement.

Un autre antinéoplasique cytostatique la mitoxantrone, dispose d'une AMM dans le traitement palliatif du cancer métastatique de la prostate hormono-résistant en association avec de faibles doses de corticoïdes par voie orale (81).

## (2) **Traitement curatif différé**

En cas de diagnostic d'un cancer de la prostate et en l'absence de la mise en route d'un traitement curatif, un processus de surveillance est mis en place, il peut s'agir d'une surveillance active ou alors d'une abstention-surveillance (69).

- **Surveillance active**

Elle consiste dans les formes localisées à faible risque, chez des patients ayant une espérance de vie supérieure à 10 ans, à débiter le traitement curatif qu'en cas de signes évolutifs de la maladie (69). Lors de l'examen diagnostique initial, il faut une ou deux carottes biopsiques positives au maximum sur une série d'au moins 10 prélèvements avec une longueur de cancer de 1 à 3 mm au plus sur la biopsie la plus atteinte. Le suivi se fait de façon rigoureuse et régulière avec la recherche de signes cliniques, la réalisation de toucher rectal, l'analyse de l'évolution du taux de PSA ainsi que la réalisation de biopsies prostatiques. Tout signe clinique ou biologique évocateur d'une progression de la maladie, avec en particulier une

modification du niveau de risque selon la classification de D'Amico amène à discuter de la nécessité d'instaurer un traitement curatif.

- **Abstention-surveillance clinique**

L'abstention-surveillance clinique est différente de la surveillance active, elle consiste en cas de tumeurs localisées non agressives (risque faible ou intermédiaire) à la surveillance uniquement des signes cliniques chez un patient âgé ou présentant par ailleurs des comorbidités importantes (espérance de vie inférieure à 10 ans) (69). La mise en route du traitement (hormonothérapie à visée palliative) est alors différée au moment où apparaissent les symptômes cliniques.

#### **iv) Prévention du cancer de la prostate et dépistage individuel**

Le cancer de la prostate est le cancer le fréquemment diagnostiqué en France métropolitaine et aux Antilles. Il nécessite donc une attention particulière dans la prévention et le dépistage de la population, tout en évitant le sur-diagnostic et le sur-traitement de formes latentes. L'absence de dépistage organisé du cancer de la prostate doit amener à une information claire et précise de la population sur les facteurs de risque du cancer, les signes cliniques d'alerte et les enjeux d'un dépistage individualisé (82,83).

##### **(1) Facteurs de risque du cancer de la prostate**

Certains facteurs de risques associés à des signes cliniques d'alerte doivent amener les hommes à être plus vigilant et à se faire dépister en connaissance de cause de la balance bénéfices-risques. L'âge constitue un facteur de risque établi, l'âge médian au diagnostic étant de 70 ans et le cancer exceptionnel avant l'âge de 40 ans (83). L'existence d'antécédents familiaux de cancer de la prostate ainsi que l'origine subsaharienne (notamment afro-antillaise) constituent également des facteurs de risque du cancer (83). Il convient alors d'informer particulièrement ces populations d'hommes à risque de l'intérêt d'un dépistage face à des signes cliniques génito- urinaires.

##### **(2) Signes cliniques d'alerte**

Le développement du cancer de la prostate peut se traduire par l'apparition de certains troubles urinaires et sexuels. Néanmoins dans de nombreux cas, le développement du cancer se fait de façon asymptomatique avec l'absence de signes cliniques au moment du diagnostic (69). Que l'on soit considéré comme population à risque ou non, il convient donc de consulter

rapidement son médecin traitant face à l'apparition de signes urinaires ou de troubles sexuels (84). L'existence de facteurs de risque doit amener à être d'autant plus vigilant dans la surveillance de l'apparition de tels symptômes.

Les signes cliniques d'alerte sont au niveau urinaire, l'apparition de changements au niveau des mictions :

- un besoin fréquent d'uriner,
- un besoin urgent d'uriner,
- une difficulté à commencer à uriner ou à cesser d'uriner,
- une incapacité d'uriner,
- un jet d'urine faible ou réduit,
- un jet d'urine qui s'interrompt,
- la sensation de ne pas avoir complètement vidé sa vessie,
- la sensation de brûlure ou de douleur en urinant,
- la présence de sang dans l'urine.

Des troubles peuvent apparaître au niveau sexuel avec l'apparition :

- d'éjaculations douloureuses
- de troubles de l'érection
- de sang dans le sperme.

### **(3) Balance bénéfices-risques du dépistage individuel**

L'intérêt majeur du dépistage individuel est de détecter des formes agressives de cancer de la prostate et donc de mettre en place un traitement bien avant que les premiers signes cliniques apparaissent. Cette prise en charge précoce permet d'éviter les complications dues au développement métastatique du cancer et de diminuer le risque de mortalité (82). Néanmoins, le patient doit être correctement informé des possibles conséquences physiques et psychologiques du dépistage et du diagnostic : des dosages de PSA (possibilité de faux positifs), des biopsies (pertes de sang dans les urines et le sperme, risque d'infections, de rétention urinaire et possibilité de faux négatifs), ou encore des traitements par chirurgie et radiothérapie (troubles sexuels, urinaires et digestifs) (69). Le patient doit être également informé que le développement du cancer se fait très souvent de façon lente, et que de ce fait de nombreux cancers diagnostiqués sont latents et auraient pu ne pas devenir symptomatiques. Les effets délétères des traitements à visée curative (radiothérapie, prostatectomie) doivent être également clairement annoncés en parallèle des bénéfices attendus par le traitement : apparition de troubles érectiles, dysfonctions urinaires parfois irréversibles (69).

Ainsi tout dépistage individualisé doit faire l'objet au préalable d'une information claire du patient sur l'intérêt du dépistage et d'un possible diagnostic de la maladie ainsi que des effets délétères encourus notamment par l'instauration d'un traitement curatif (82).

### **c) Pesticides organochlorés : perturbateurs endocriniens**

De nombreux pesticides et substances chimiques présents dans l'environnement appelés « perturbateurs endocriniens » ont la capacité de moduler le système neuro-endocrinien et d'entraîner des effets néfastes chez l'Homme et l'animal. Ils interagissent avec les voies de signalisation des hormones stéroïdiennes telles que les androgènes et les œstrogènes par interaction directe avec les récepteurs hormonaux, ou selon des mécanismes indirects en modulant leur synthèse ou leur métabolisme.

Chez l'animal, l'exposition à de fortes concentrations de pesticides organochlorés entraîne des troubles endocriniens majeurs tels qu'une altération du développement de l'appareil reproducteur et des troubles de la fertilité. Des études *in vitro* et *in vivo* sont menées chez l'animal afin de caractériser l'action des pesticides organochlorés (OCPs) sur le système endocrinien et d'entrevoir les effets néfastes potentiels chez l'Homme, notamment sur le système reproducteur et dans le développement des cancers.

#### **i) Pesticides organochlorés et voie des œstrogènes**

Les OCPs agissent sur la voie œstrogénique par action directe au niveau des récepteurs aux œstrogènes mais également par modulation de la synthèse des œstrogènes par l'aromatase. De plus, l'activation du récepteur ER $\alpha$  par les OCPs favorise le développement de l'angiogenèse *in vitro* et *in vivo* chez l'animal.

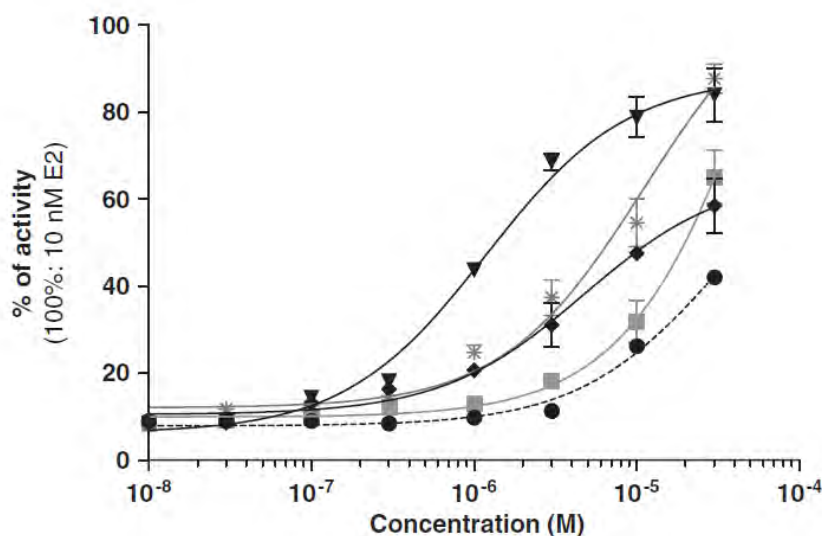
##### **(1) Interaction des organochlorés avec les récepteurs ER- $\alpha$ et ER- $\beta$**

La capacité des OCPs à activer ou inhiber l'isoforme ER- $\alpha$  ou ER- $\beta$  est déterminée *in vitro* au sein de lignées cellulaires HELN stables (obtenues à partir de la lignée cellulaire cancéreuse HeLa) transfectées par le gène ER- $\alpha$  ou ER- $\beta$  (85). L'activation du récepteur par une substance donnée est mise en évidence par un gène rapporteur (gène de la luciférase ou de la  $\beta$ -galactosidase).

- **Agonistes ER- $\alpha$**

L'activité œstrogénique est déterminée en comparaison d'une substance témoin telle que le 17 $\beta$ -éthinyloestradiol (E2) (**Figure 23**). Il apparaît que certains pesticides organochlorés exercent une action agoniste au niveau du récepteur ER $\alpha$  de façon dose dépendante (85,86).

**Figure 23: Courbe dose-réponse à différentes concentrations de pesticides in vitro au sein de cellules HELN exprimant ER- $\alpha$  (85)**



DDT (◆), o,p'-DDT (▼), dieldrine (●), chlordane (■), chlordécone (\*)

Le DDT en mélange, l'isomère o,p'-DDT et le chlordécone possèdent une activité agoniste importante au niveau du récepteur ER- $\alpha$  et également dans une moindre mesure l'endosulfan, le methoxychlore, le chlordane, l'endrine et la dieldrine (85). Le métabolite du DDT, le p,p'DDE, se comporte également comme un agoniste du récepteur ER- $\alpha$  (86).

- **Antagonistes ER- $\beta$**

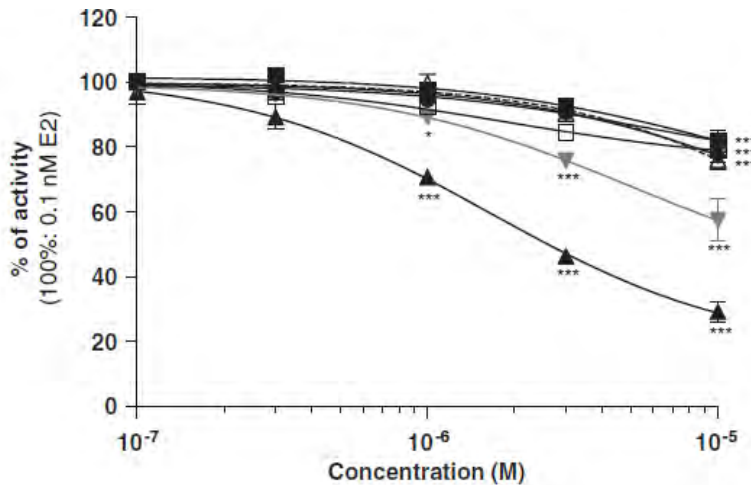
Le potentiel anti-œstrogénique des OCPs est évalué par leur capacité à inhiber la réponse œstrogénique induite par (E2) en comparaison à un antagoniste tel que la molécule ICI 164, 384 (**Figure 24**) (85).

Plusieurs pesticides organochlorés inhibent l'activation du récepteur ER- $\beta$  par l'éthinyloestradiol, par ordre d'importance d'inhibition : le chlordécone, le methoxychlore, l'endosulfan, l'aldrine et la dieldrine.



Le chlordécone inhibe de façon importante l'activation œstrogénique au niveau du récepteur ER- $\beta$ , de l'ordre de 30% à la concentration de 10  $\mu$ M contre une inhibition à 80% par ICI 164, 384 à la même concentration.

**Figure 24 : Inhibition de l'activation de ER- $\beta$  par les OCPs in vitro au sein de cellules HELN exprimant ER- $\beta$  (85)**



Chlordécone (▲), methoxychlore (▼), endosulfan (◆), endrine (Δ), dieldrine (●), aldrine (■)

Afin de mieux caractériser l'action anti-œstrogénique des OCPs, une réaction d'inhibition compétitive est réalisée en utilisant de l'E2 marqué radioactivement en présence des différentes substances à tester (85). Le chlordécone inhibe à plus de 60% la liaison E2/ER- $\beta$ , ce qui démontre que l'action anti-œstrogénique des OCPs se fait par fixation directe au niveau du site de liaison du ligand du récepteur ER- $\beta$ .

De nombreux OCPs interagissent avec le récepteur aux œstrogènes en exerçant une action agoniste sur l'isoforme ER- $\alpha$  ou une action antagoniste sur ER- $\beta$ . Certains OCPs tels que le chlordécone, le methoxychlore et la dieldrine sont à la fois agoniste ER- $\alpha$  et antagoniste ER- $\beta$ . Du fait de l'implication de l'isoforme ER- $\alpha$  dans la prolifération tumorale et du rôle protecteur anti-prolifératif tumoral du récepteur ER- $\beta$ , cette synergie d'action du chlordécone pourrait induire une augmentation de la prolifération cellulaire tumorale dépendante des œstrogènes, notamment au niveau prostatique.

## **(2) Modulation de l'activité de l'aromatase par les organochlorés**

L'enzyme aromatase joue un rôle important dans la voie œstrogénique par conversion de la dihydrotestostérone en œstradiol, puissant œstrogène. La modulation de l'activité de l'enzyme par certaines substances entraîne une altération des taux en œstrogènes, qui peut conduire à une dérégulation du système neuro-endocrinien.

Une étude réalisée *in vitro* sur des cellules de choriocarcinomes humains (cellules JEG-3) évalue la capacité de certains pesticides à moduler l'activité de l'aromatase après une incubation courte (2h) ou longue (24h) (87). Après une incubation de 24h, plusieurs pesticides organochlorés entraînent une induction de l'activité de l'aromatase par rapport à l'activité basale de l'enzyme: l'aldrine, le chlordane, le methoxychlore, l'endosulfan et le metolachlore.

Afin de déterminer quel mécanisme est mis en jeu dans l'induction de l'activité de l'aromatase par les OCPs, l'expression de l'ARNm du gène CYP19 est mesurée suite à l'exposition aux différents pesticides (87). Parmi les cinq OCPs qui induisent l'activation de l'aromatase, seules trois molécules (le methoxychlore, l'aldrine et le chlordane) entraînent une augmentation de l'expression de l'ARNm du gène CYP19. Ces pesticides agissent donc au niveau transcriptionnel en favorisant l'expression de l'aromatase, l'action des autres pesticides pourrait se situer au niveau post-transcriptionnel.

## **(3) Activation de ER- $\alpha$ et angiogenèse**

L'angiogenèse est une étape essentielle du développement tumoral et du processus métastatique, elle se caractérise par la formation de nouveaux vaisseaux sanguins au niveau de la tumeur à partir de capillaires préexistants. Ce processus nécessite l'initiation et la coordination de plusieurs mécanismes biologiques au niveau de l'endothélium des vaisseaux sanguins tels que la prolifération, la migration et l'adhésion cellulaires.

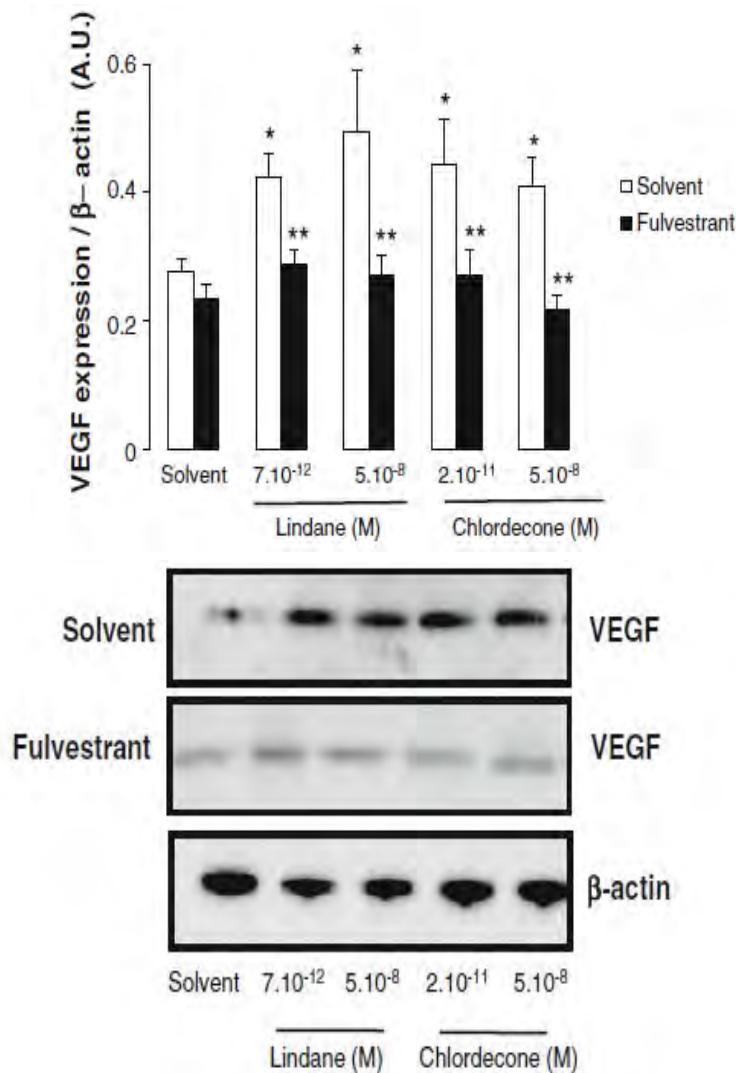
Une étude réalisée *in vitro* sur des cellules endothéliales humaines (HUVECs) analyse l'effet potentiel de deux pesticides organochlorés, le chlordécone et le lindane, sur les mécanismes de l'angiogenèse à travers l'activation du récepteur ER- $\alpha$  (88). Les OCPs ont la capacité d'exercer une action agoniste au niveau du récepteur ER- $\alpha$ , parallèlement les œstrogènes favorisent l'angiogenèse par activation des récepteurs aux œstrogènes. Il apparaît alors intéressant d'évaluer l'action des OCPs sur le processus angiogénique suite à l'interaction avec le récepteur ER- $\alpha$ .

Le chlordécone et le lindane à différentes concentrations favorisent la croissance des capillaires et la prolifération des cellules endothéliales par rapport aux cellules traitées par le DMSO (témoin négatif) (88). Ils augmentent également de façon significative la migration des cellules endothéliales ainsi que l'activité de la métalloprotéinase-2 (MMP2) (uniquement à forte concentration pour le lindane). La migration cellulaire contribue à l'angiogenèse par dissémination cellulaire des vaisseaux préexistants vers de nouvelles zones de vascularisation avec mise en jeu de l'enzyme MMP2. De plus, ils favorisent l'adhésion cellulaire de façon comparable au facteur de croissance VEGF (témoin positif) selon une voie RhoA dépendante. On observe également dans les cellules exposées au chlordécone ou au lindane une augmentation de la production d'oxyde nitrique (NO), impliquée dans la régulation de la perméabilité des capillaires et du flux sanguin. La production de NO est sous la dépendance de l'enzyme NOS (nitric oxyde synthase), les OCPs favorisent son activité par augmentation de la phosphorylation du site activateur de l'enzyme.

Par conséquent, le chlordécone et le lindane agissent à plusieurs niveaux du processus angiogénique tant au niveau de la prolifération, de la migration et de l'adhésion cellulaires endothéliales. Le chlordécone et le lindane augmentent également de façon significative l'expression du facteur de croissance VEGF. Au niveau physiologique, le facteur de croissance VEGF est un élément clef de l'activation et de la mise en place de l'angiogenèse par activation des voies de signalisation intracellulaire.

Afin de déterminer selon quel mécanisme les OCPs participent au développement du processus angiogénique, les essais effectués précédemment sont réalisés en présence d'un antagoniste spécifique du récepteur ER- $\alpha$ , le fulvestrant (88). En présence du fulvestrant, on observe un blocage partiel de la prolifération cellulaire induite par les OCPs, ainsi qu'un blocage de l'augmentation de l'adhésion cellulaire. L'ajout d'un antagoniste spécifique du récepteur ER- $\alpha$  entraîne ainsi une inhibition de la majorité des mécanismes angiogéniques induits par les OCPs. Par conséquent, le chlordécone et le lindane favorisent le développement de l'angiogenèse par activation du récepteur ER- $\alpha$ . De plus, en présence de l'antagoniste du récepteur ER- $\alpha$ , on observe un blocage de l'augmentation de l'expression du VEGF induite par les deux OCPs (**Figure 25**).

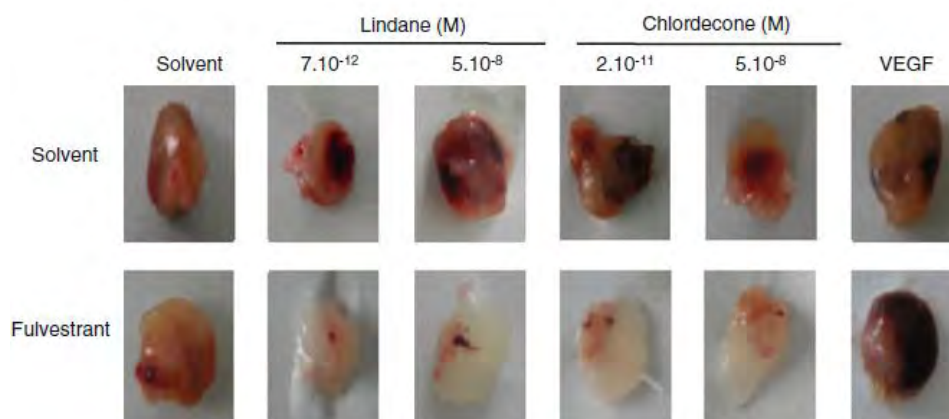
**Figure 25: Diminution de l'expression de VEGF induite par les OCPS en présence du fulvestrant (88)**



Des investigations menées in vivo chez la souris en utilisant des ECMgel® plug montrent une augmentation de la concentration en hémoglobine au sein des cellules endothéliales traitées préalablement par le chlordécone et le lindane (88). De plus suite à l'injection sous-cutanée de fulvestrant, il y a une diminution de la néovascularisation induite par les deux OCPS (**Figure 26**).

Ces résultats in vivo sont en adéquation avec ceux obtenus in vitro, il en ressort que les OCPS activent la voie angiogénique par activation du récepteur ER- $\alpha$ .

**Figure 26: Inhibition de la néovascularisation induite par le lindane et le chlordécone en présence de fulvestrant. (88)**



Dans le modèle *in vitro*, il a été montré que le lindane et le chlordécone favorisent le développement des capillaires par augmentation de la prolifération, la migration et l'adhésion cellulaires endothéliales, parallèlement *in vivo* ils favorisent également la néovascularisation tumorale (88). L'activation du récepteur ER- $\alpha$  par le chlordécone et le lindane apparaît comme un élément clef dans le développement du processus angiogénique. L'activation de ce récepteur par les OCPs pourrait être responsable dans un second temps de la stimulation de la voie de signalisation du VEGF et des mécanismes angiogéniques observés.

## ii) Pesticides organochlorés et voie androgénique

Les pesticides organochlorés interagissent avec la voie androgénique à différents niveaux à la fois par action directe avec le récepteur aux androgènes et par modulation des voies du métabolisme et de l'élimination des androgènes.

### (1) Inhibition du récepteur aux androgènes

La capacité des OCPs à inhiber le récepteur aux androgènes est évaluée *in vitro* au sein de lignées cellulaires dérivées de cellules cancéreuses prostatiques (cellules PALM) ou de cancer du sein (cellules MDA-kb2) (89,90). L'activation du récepteur par une substance donnée est mise en évidence par un gène rapporteur (gène de la luciférase).

L'activité antagoniste des OCPs est évaluée au sein de cellules PALM par leur capacité à inhiber la réponse androgénique induite par un agoniste du RA (le R1881) en comparaison à un antagoniste androgénique (l'hydroxyflutamide) (90). A la concentration de  $10\mu\text{M}$ , les

pesticides exercent une action antagoniste au niveau du RA par ordre d'importance : l'isomère o,p'DDT, le DDT, la dieldrine, le methoxychlore, l'endosulfan, le chlordane, l'endrine et l'aldrine. Les concentrations inhibant 50% de l'activité maximale (IC50) sont déterminées pour chaque pesticide. Le DDT, l'isomère o,p'DDT et le methoxychlore inhibent de façon importante l'activité du RA (plus petites valeurs de IC50), tandis que la dieldrine, l'endosulfan et le chlordane exercent une action antagoniste moins importante (valeurs de IC50 plus élevées). L'endrine et l'aldrine possèdent une activité antagoniste faible (valeurs de IC50 non déterminées).

Afin de caractériser l'action des OCPs au niveau du RA, un essai d'inhibition compétitive est réalisé en présence de R1881 marqué utilisé comme traceur (90). L'ensemble des OCPs sont capables de déplacer la liaison spécifique entre l'agoniste spécifique du RA (R1881) et le RA. Cela démontre que les OCPs inhibent le RA par interaction directe avec le site de liaison du ligand du récepteur.

Une étude réalisée *in vitro* sur des cellules MDA-kb2 selon le même principe expérimental identifie l'isomère o,p'DDT, l'endrine et l'endosulfan comme antagonistes du RA (89). Une étude *in vitro* identifie également l'isomère p,p'DDE, le HCB (hexachlorobenzène) et le HCH comme possédant une action antagoniste au niveau du RA (86).

Les OCPs tels que le DDT, l'isomère o,p'DDT, le methoxychlore et la dieldrine exercent une action antagoniste androgénique majeure par interaction avec le site de liaison du ligand au niveau du récepteur (90). L'inhibition du récepteur aux androgènes entraîne par conséquent l'inhibition de la voie d'activation des androgènes et altère l'ensemble des mécanismes androgéno-dépendants tels que le développement du système reproducteur, la spermatogenèse, la prolifération cellulaire prostatique. De part leur activité antagoniste androgénique, les OCPs pourraient favoriser la progression tumorale prostatique vers l'androgéno-indépendance au cours du temps. Ces OCPs possèdent également une action œstrogénique liée à l'activation du récepteur ER- $\alpha$  (85). La majorité des OCPs agissent par conséquent au niveau des deux voies hormonales majeures de l'organisme : la voie androgénique (inhibition) et la voie œstrogénique (activation de ER- $\alpha$  et inhibition de ER- $\beta$ ).

## **(2) Modulation du métabolisme des androgènes**

Les cytochromes catalysent l'oxydation d'un grand nombre de substances endogènes et de xénobiotiques. Le CYP3A4 et le CYP2B6 présents au niveau du foie et de l'intestin jouent un rôle important dans le métabolisme des médicaments et dans la biotransformation des xénobiotiques. Ils interviennent également dans la voie de métabolisation des androgènes et contribuent ainsi à leur élimination.

Des études réalisées *in vitro* dans des cellules humaines de carcinome hépatocellulaire (lignée HepG2), exprimant le récepteur hPXR (human pregnan X receptor) et le gène codant pour le CYP3A4 et/ou le CYP2B6, évaluent la capacité d'un certain nombre de OCPs à induire l'expression de ces CYP suite à l'activation du récepteur hPXR (29,91). La capacité des OCPs à activer l'expression du gène codant pour les cytochromes est mesurée grâce à l'activité de l'expression du gène de la luciférase.

L'ensemble des OCPs testés favorise l'expression du gène CYP3A4 à des degrés différents. Le lindane et l'endosulfan apparaissent comme les plus puissants inducteurs de la transactivation du gène CYP3A4 suite à l'activation du récepteur nucléaire hPXR (29). Les autres OCPs activent l'expression du gène mais de façon moins importante par ordre décroissant : le methoxychlore, le chlordane, la dieldrine, le trans-nonachlore, le DDT, l'isomère o,p'DDT, le chlordécone et l'aldrine.

L'expression protéique du CYP3A4 et du CYP2B6 est évaluée par western blot en présence des différents OCPs au sein d'hépatocytes humains (29). Parmi les OCPs, le lindane et l'isomère o,p'DDT sont les plus puissants inducteurs de l'expression protéique du CYP3A4. En considérant l'expression protéique du CYP2B6, les plus puissants inducteurs sont le trans-nonachlore, le lindane, l'isomère o,p'DDT, le chlordane et l'endosulfan. Le chlordécone apparaît comme un faible inducteur de l'expression protéique des cytochromes.

Parallèlement, *in vivo* la capacité de l'endosulfan à induire l'expression du gène CYP3A4 est déterminée au sein de trois types différents de souris : génotype « sauvage », souris possédant le récepteur hPXR et souris dépourvues de PXR fonctionnel (91). Après administration d'un sédatif le tribromoéthanol (TBE), substrat du CYP3A4, la durée de sommeil reflétant l'activation du CYP3A4 et l'augmentation du métabolisme du TBE est mesurée. Le traitement des souris de génotype « sauvage » par l'endosulfan induit une réduction significative du

temps de sommeil de façon dose-dépendante. Il en est de même chez les souris qui expriment le récepteur hPXR avec une réduction d'environ 50% du temps de sommeil à la plus forte dose testée. A l'opposé, chez les souris dépourvues de récepteur PXR fonctionnel, aucune modification du temps de sommeil n'est observée suite à l'administration d'endosulfan.

Ces résultats *in vivo* sont en accord avec ceux obtenus *in vitro*, ils confirment la capacité des OCPs à activer le récepteur hPXR, qui induit l'augmentation dans un second temps l'expression du gène du CYP3A4.

De nombreux OCPs favorisent l'expression du CYP3A4 et du CYP2B6 selon un mécanisme de régulation transcriptionnelle, avec mise en jeu de la voie de transactivation par le récepteur nucléaire PXR. L'augmentation de l'expression des cytochromes se traduit par augmentation de leur activité en termes de métabolisme. En augmentant l'activité des CYP 3A4 et CYP2B6, les OCPs pourraient favoriser le métabolisme des androgènes et leur élimination entraînant ainsi une perturbation de l'homéostasie hormonale androgénique.

De nombreux pesticides organochlorés tels que le chlordécone, l'endosulfan, le DDT, le methoxychlore et la dieldrine agissent à différents niveaux au sein des voies hormonales androgénique et œstrogénique de l'organisme, tant au niveau du site de liaison du ligand des récepteurs hormonaux qu'au niveau de la synthèse et des voies de métabolisation. Cette synergie d'action des OCPS est à l'origine d'une altération du système neuro-endocrinien. Les OCPs inhibent la voie androgénique par inactivation du récepteur aux androgènes et par induction de la métabolisation et de l'élimination de la testostérone. Parallèlement, ils agissent sur la voie œstrogénique notamment au niveau des récepteurs aux œstrogènes en favorisant l'activation de ER- $\alpha$  et l'inactivation de ER- $\beta$ . De plus, ils favorisent la production d'œstrogènes par induction de l'aromatase.

Le développement tumoral prostatique est sous l'influence des androgènes avec une évolution vers l'androgéno-indépendance au cours du temps, mais également sous l'influence des œstrogènes. L'activation du récepteur ER- $\alpha$  semble être impliquée dans la prolifération tumorale prostatique et l'inflammation tandis que l'activation du récepteur ER- $\beta$  apparaît comme un mécanisme protecteur « anti-tumoral ».

Par conséquent, de part leurs propriétés de perturbateurs endocriniens démontrées *in vitro* et *in vivo* chez l'animal, les OCPs dont le chlordécone et la dieldrine pourraient favoriser chez l'homme le développement du cancer de la prostate. En effet, un modèle *in vitro* réalisé sur



des cellules endothéliales humaines démontre que les OCPs par activation du récepteur ER- $\alpha$  favorisent l'angiogenèse, une étape clef du développement tumoral.

## **5) Population antillaise : contribution de l'exposition aux organochlorés dans la forte incidence du cancer de la prostate**

L'incidence du cancer de la prostate varie de façon importante en fonction de la zone géographique considérée et de l'origine ethnique des populations. De façon globale, les variations ethniques et géographiques du cancer de la prostate seraient la résultante de la combinaison de facteurs génétiques et environnementaux.

La Martinique et la Guadeloupe présentent les plus forts taux d'incidence du cancer de la prostate à travers le monde. De part son origine ethnique africaine subsaharienne, la population pourrait présenter une susceptibilité génétique favorable au développement du cancer prostatique. Néanmoins, les Antilles françaises présentent un taux d'incidence environ 2,5 fois plus élevé que celui de la Caraïbe dont les populations présentent des origines ethniques comparables. Par conséquent, il est possible que l'exposition à un facteur environnemental et spécifique aux Antilles comme l'exposition au chlordécone soit à l'origine des disparités observées.

De part l'influence du chlordécone sur le système endocrinien et l'implication des hormones stéroïdiennes sexuelles dans le développement tumoral prostatique, l'exposition chronique au chlordécone pendant ces nombreuses années pourrait favoriser le développement du cancer de la prostate chez les hommes antillais. Ainsi, le taux important de cancer prostatique chez les hommes aux Antilles pourrait être la résultante de la combinaison d'une susceptibilité génétique ethnique et d'une exposition majeure et durable à un ou plusieurs perturbateurs endocriniens tels que le chlordécone ou d'autres molécules insecticides utilisées dans l'agriculture.

### **a) Susceptibilité génétique ethnique des populations**

L'incidence du cancer de la prostate varie selon la région géographique considérée et l'origine ethnique de la population. La population asiatique présente les plus faibles taux d'incidence tandis que les taux d'incidence les plus élevés sont présents dans les pays « industrialisés » du Nord et de l'Océanie. Cependant des disparités au sein même de ces pays existent, en effet aux Etats-Unis la population afro-américaine a un risque 1,6 fois plus élevé de développer un cancer de la prostate comparé à la population d'origine caucasienne (92). Cette différence

pourrait être la conséquence d'une susceptibilité génétique ethnique liée au polymorphisme des gènes associés à la voie androgénique.

### **i) Polymorphisme génétique au sein des populations d'origine africaine subsaharienne**

Des études cherchent à mettre en relation le polymorphisme génétique associé aux gènes de la voie androgénique et l'augmentation du risque de cancer dans les populations d'origine africaine subsaharienne: population afro-américaine, population caribéenne et d'Amérique du sud (93,94).

L'allèle variant A2 du gène CYP17 (rs743572) qui code pour la 17 $\alpha$ -hydroxylase/17,20- lyase intervenant dans la biosynthèse de la testostérone est faiblement représenté au sein des populations d'origine africaine et associé de façon significative à une augmentation du risque de cancer de la prostate (93). De plus, au niveau du gène HSD3B2 qui code pour la 3 $\beta$ -hydroxystéroïde déshydrogénase/ $\Delta$ 5- $\Delta$ 4 isomérase de type 2 qui catalyse notamment la conversion de la DHT en métabolites inactifs, deux SNPs (rs1819698 et rs1538989) sont fréquemment présents au sein de la population afro-américaine et reliés à une augmentation du risque de cancer prostatique. Un polymorphisme au niveau du gène CYP3A43 est également fréquemment présent (rs680055) au sein de la population afro-américaine. Les sujets homozygotes variants présentent un risque 2,6 fois plus élevé de cancer de la prostate comparé à ceux possédant les allèles non variants.

De nombreux autres polymorphismes sont présents au niveau de différents gènes associés à la voie androgénique, cependant l'association à une augmentation du risque de cancer est difficilement possible du fait du manque d'études à grande échelle sur ces populations. De plus, les résultats fréquemment discordants entre études ne permettent pas de conclure sur des possibles associations entre un polymorphisme génétique et un risque plus élevé de cancer prostatique.

L'association entre polymorphisme génétique et risque de cancer est fréquemment retrouvée au sein de la population afro-américaine. Cependant malgré une origine africaine commune, les populations afro-américaine, caribéenne et d'Amérique latine présentent des caractéristiques ethniques propres à chacune d'entre elles. Afin de caractériser leurs spécificités, une méta-analyse évalue le polymorphisme génétique associé aux gènes CYP17

et CYP3A4 et l'augmentation du risque de cancer au sein de ces différentes populations (94). Pour cela, les résultats de plusieurs études menées sur des populations afro-américaine, caribéenne (Jamaïque), d'Amérique latine (Brésil) et subsaharienne (Nigéria) sont analysés et mis en relation afin de mettre en évidence de possibles résultats concordants. En tenant compte de l'ensemble de la population d'origine africaine, il n'apparaît pas d'association significative entre l'allèle variant A2 du CYP17 et l'augmentation du risque de cancer. Seuls les sujets afro-américains présentent une augmentation du risque de cancer associée à la présence de ce polymorphisme génétique. Au niveau du gène CYP3A4 qui code pour le cytochrome 3A4 impliqué dans l'oxydation de la testostérone en composés moins actifs, une mutation CYP3A4 1B (rs2740574) avec une substitution de A vers G est fréquemment retrouvée chez les populations d'origine subsaharienne. Cependant aucune association entre la présence de ce polymorphisme et le risque de cancer de la prostate n'est mise en évidence en considérant la population d'origine subsaharienne dans sa globalité.

A travers cette méta-analyse, seule une association significative entre la présence de l'allèle variant A2 du CYP17 et l'augmentation du risque de cancer de la prostate est mise en évidence au sein de la population afro-américaine (94). L'absence d'association significative au sein des autres populations d'origine africaine pourrait s'expliquer par le faible nombre d'études portant sur ces populations, ce qui conduit à des résultats incomplets. Il apparaît alors primordial de mener des investigations approfondies au sein des populations africaines et caribéennes.

## **ii) Polymorphisme génétique au sein de la population multiethnique antillaise**

Tout comme la population caribéenne, la population antillaise possède une origine africaine subsaharienne prédominante. Au regard du polymorphisme du gène du récepteur aux androgènes et du gène de la 5 $\alpha$ - réductase de type 2 (SRD5A2) présent dans les populations d'origine africaine, une étude est réalisée au sein de la population antillaise afin de mettre en lumière une possible association entre un tel polymorphisme et le risque de cancer de la prostate (95).

Au niveau du gène de la SRD5A2, une forte répétition du dinucléotide TA au niveau de la région 3' transcrite de l'exon 5 est retrouvée dans la population afro-américaine (78). Cette région intervient dans la régulation de la production protéique de l'enzyme et pourrait conférer une susceptibilité individuelle accrue de développement de cancer de la prostate. A

travers l'étude réalisée au sein de la population antillaise, aucune association n'est retrouvée entre ce polymorphisme et un groupe spécifique de la population (95).

Au niveau du gène du RA, un polymorphisme est présent associé à une variation du nombre de répétitions de la séquence (CAG)<sub>n</sub> au niveau de l'exon 1. Un allèle court avec un faible nombre de répétitions est retrouvé au sein de la population afro-américaine (78). Des études montrent que l'allèle court (AR-S) serait associé à un risque accru de cancer notamment de stade avancé et de haut grade tumoral par rapport à l'allèle long (AR-L). A travers l'étude réalisée au sein de la population antillaise, aucune association entre la présence de l'allèle court et un risque accru de cancer n'est mise en évidence (95). Au contraire, le risque de développer un cancer serait plus important lorsqu'on est porteur du génotype hétérozygote AR-S/AR-L et homozygote AR-L/AR-L.

Par conséquent, la population antillaise semble présenter des spécificités génétiques propres par rapport à d'autres populations d'origine africaine subsaharienne telles que la population afro-américaine. Aux Antilles la population est issue de différents métissages entre populations africaine, indienne, caribéenne et caucasienne. Par conséquent, la comparaison avec les conclusions obtenues au sein d'autres populations d'origine subsaharienne s'avère faussée et difficilement réalisable. Des investigations de plus grande ampleur au sein de la population caribéenne notamment aux Antilles apparaissent nécessaires afin d'étudier le polymorphisme génétique associé à cette population aux caractéristiques ethniques spécifiques, ainsi qu'une possible relation avec le risque élevé de cancer de la prostate.

### **b) Culture bananière et produits phytosanitaires : la population antillaise exposée**

Depuis plusieurs décennies, de nombreux pesticides de familles chimiques différentes sont appliqués dans les bananeraies afin de lutter contre l'attaque des parasites tels que le charançon du bananier. A partir des années 1970, l'interdiction progressive des pesticides organochlorés du fait de leur forte rémanence et de leur dangerosité pour l'environnement a conduit à l'utilisation de nouvelles molécules de la famille des organophosphorés. A l'heure actuelle, la culture bananière fait toujours l'objet d'une pression parasitaire forte (charançon du bananier, cercosporiose jaune et noire) qui nécessite l'usage de nombreux produits phytosanitaires. Ainsi depuis plusieurs décennies, la population antillaise est exposée de façon

chronique à de nombreux produits phytosanitaires tels que le chlordécone mais également à des pesticides de la famille des organophosphorés ou encore des fongicides, qui pourraient agir de façon synergique et avoir des effets néfastes chez l'Homme.

### **i) Exposition de la population aux pesticides organophosphorés**

L'utilisation des pesticides organophosphorés débute à partir des années 1970 comme alternative aux organochlorés reconnus alors comme toxiques pour les organismes vivants et persistants dans l'environnement et l'organisme humain.

A cette période aux Antilles, les bananiers sont attaqués par des nématodes *Radophilus similis* qui s'attaquent au système racinaire et entraînent leur déracinement, ce qui amène le traitement par des organophosphorés tels que le phénamiphos (Nemacur 5%) et l'éthoprophos (Mocap 10%) (4). De plus suite à l'interdiction du chlordécone en 1993, de nouvelles molécules de la famille des organophosphorés tels que le temik (aldicarbe), le nemacur O (isopenphos et phénamiphos), le rugby (cadusaphos), ou encore le counter (terbuphos) apparaissent comme des alternatives dans la lutte contre le charançon du bananier (2).

Contrairement aux organochlorés, les composés organophosphorés se dégradent relativement facilement dans l'environnement et sont donc peu rémanents (96).

Lors de l'étude Sapotille réalisée aux Antilles en 2011, la présence de plusieurs composés organophosphorés est mise en évidence dans des denrées d'origine végétale (chlorpyriphos, diazinon, trichlorfon) et d'origine animale (diazinon, phorate, phosmet, pyrimiphos-méthyl, pyrazophos) (47). De plus une probabilité de dépassement élevé de la DJA dans au moins une denrée végétale apparaît avec le diazinon et le phorate.

Certains de ces pesticides organophosphorés ont été retirés du marché tels que le phorate, le trichlorfon, cependant l'usage des autres molécules demeure autorisé aujourd'hui (97).

Contrairement aux organochlorés, aucun effet cancérigène chez l'animal n'est démontré au sein de cette famille chimique (96). Néanmoins certaines molécules organophosphorés telles que le chlorpyriphos, le méthyl-parathion interagissent au niveau de certaines voie neuro-endocrines notamment au niveau de la voie androgénique. Il est démontré que le méthyl-parathion exerce une action antagoniste au niveau du récepteur des androgènes (89), le chlorpyriphos interagit quant à lui avec la voie du métabolisme androgénique en augmentant l'expression du CYP3A4 et CYP2B6 (29). De part leurs interactions avec la voie androgénique tant au niveau du récepteur qu'au niveau des voies de métabolisation, certains organophosphorés tels que le chlorpyriphos pourraient altérer l'homéostasie hormonale et être impliqués dans la progression tumorale prostatique.

Il apparaît alors indispensable d'évaluer la possible implication de l'ensemble des molécules retrouvées dans l'alimentation dans le développement du cancer de la prostate, ainsi que l'action synergique entre ces diverses molécules.

## **ii) Pression parasitaire forte dans les bananeraies : usage des produits phytosanitaires et alternatives**

La culture de la banane aux Antilles présente un enjeu économique majeur de part son importance dans le marché d'export et les emplois engendrés par cette filière. De nos jours, la culture bananière fait l'objet d'une pression parasitaire importante qui altère le développement normal des cultures bananières et diminue le rendement de la production. La lutte antiparasitaire se fait majoritairement avec l'utilisation de produits phytosanitaires, mais de plus en plus des techniques alternatives se développent afin d'assurer une culture économiquement viable et sans danger pour l'environnement et pour l'Homme (98).

### **(1) Cercosporiose noire et épandage aérien aux Antilles**

Les cercosporioses sont des maladies des feuilles des bananiers causées par des champignons microscopiques qui entraînent un dessèchement important de la surface foliaire du bananier. La cercosporiose noire a fait son apparition très récemment aux Antilles (2009-2010) (98). Elle est beaucoup plus virulente que la cercosporiose jaune déjà présente et cause davantage de dégâts sur le système foliaire. Les conséquences économiques sont importantes: pertes de rendement, diminution de la durée de vie verte des fruits et alourdissement des tâches d'entretien (coupe-feuille).

En Martinique, la lutte contre la cercosporiose se fait par épandage aérien (**Photo 1**) de substances chimiques par dérogation préfectorale du 18 novembre 2013 abrogeant la décision du tribunal administratif du 29 août 2013 interdisant l'épandage. En février 2014, le tribunal administratif a de nouveau annulé la dérogation préfectorale autorisant l'épandage, relançant le bras de fer entre l'Etat et les opposants à l'épandage aérien (constitué de l'association écologiste ASSAUPAMAR et de l'association médicale AMSES). En Guadeloupe, suite à la décision du tribunal administratif l'épandage aérien des bananeraies est pour le moment interdit. L'épandage aérien aux Antilles constitue une dérogation prévue par l'arrêté du 31 mai 2011 relatif aux conditions d'épandage par voie aérienne (99).

**Photo 1: épandage aérien dans une bananeraie aux Antilles (98)**



L'épandage aérien aux Antilles est fortement controversé de part les effets potentiels sur l'environnement et la santé humaine, dans un contexte fortement marqué par le désastre écologique et sanitaire du chlordécone. Pour les producteurs de bananes, la lutte par épandage aérien constitue la seule solution contre la perte importante de leur récolte en l'absence d'alternatives de lutte contre le parasite. L'interdiction de l'épandage aérien entraînerait une utilisation accrue de pesticides du fait d'une pulvérisation moins efficace par canon porté par des opérateurs (98).

Les substances utilisées dans le traitement de la cercosporioses sont des fongicides de la famille des thiazoles tels que le difénoconazole Sico®, le propiconazole TILT 250®, le fenpropidine Gardian® (famille des pipéridines) et le trifloxystrobine Consist® (famille des strobilurines) (98,100). Ce sont des substances « très toxiques pour les organismes aquatiques » et peuvent « entraîner des effets néfastes à long terme pour l'environnement aquatique ». Par conséquent, l'épandage aérien de ces produits est autorisé sous réserve du respect d'une zone non traitée par rapport aux points d'eau de 50m pour le Sico®, le TILT® 250, le Consist® et de 100m pour le Gardian®.

Malgré l'utilisation d'un épandage sous assistance GPS, les conditions de vents et à la petite échelle des Antilles, il se pourrait qu'une contamination même faible des ressources aquatiques et de la faune aquatique ait lieu avec l'apparition d'effets toxiques au sein des espèces vivantes.

Par ailleurs, ces substances sont nocives pour la santé en cas d'ingestion ou d'inhalation, notamment le TILT® qui peut provoquer somnolence et vertiges en cas d'inhalation (100). Par conséquent, la présence de nombreuses habitations à proximité des bananeraies pourrait constituer pour ces populations un risque d'exposition chronique à des substances reconnues comme nocives pour l'Homme et l'environnement.

L'alimentation pourrait constituer également une source de contamination de la population. En effet lors de l'étude « sapotille » qui vise à évaluer l'exposition alimentaire de la population antillaise à différents pesticides, le diféconazole Sico® est retrouvé dans les denrées d'origine végétale en Guadeloupe et en Martinique (ail, oignons) à des teneurs supérieures à celles retrouvées en France métropolitaine (47). De plus, certaines de ces molécules utilisées lors des épandages aériens pourraient interagir avec le système neuro-endocrinien chez l'Homme. En effet, il est démontré que le propiconazole TILT 250® exerce une action antagoniste importante au niveau du récepteur des androgènes (89). Par conséquent, il apparaît que l'utilisation de ces fongicides par la méthode d'épandage aérien pourrait engendrer une contamination importante de l'environnement et des denrées alimentaires avec l'apparition d'effets potentiellement néfastes chez l'Homme.

Malgré l'utilisation encore importante d'intrants, la quantité de produits phytosanitaires utilisée depuis 2008 a diminué de 50% grâce notamment à la création d'un plan « Banane durable » visant à assurer une production de qualité économiquement viable dans le respect de l'environnement (101). Ainsi, le développement de la lutte intégrée permet de diminuer l'utilisation des intrants et de favoriser l'adoption de techniques alternatives telles que la sélection de nouvelles variétés résistantes aux parasites, ou encore l'utilisation de la lutte biologique, dans l'optique de développer une culture pérenne et respectueuse de l'environnement.

## **(2) Lutte contre le charançon du bananier: exemple de lutte intégrée**

Afin de lutter contre le charançon du bananier, une méthode de lutte biologique s'est développée constituant une alternative efficace au traitement par les insecticides jusqu'alors utilisés (98).

Le charançon du bananier est un insecte phytophage inféodé au bananier, l'un des ravageurs les plus importants des bananiers et des plantains à ce jour. Les femelles pondent leurs œufs au niveau du bulbe du bananier, par la suite les larves éclosent et creusent des galeries pour se



nourrir. Ces galeries fragilisent le bananier et endommagent le système racinaire, ce qui augmente fortement les risques de chute des plants. En cas de forte infestation, l'alimentation et le développement du bananier sont perturbés et peuvent engendrer des pertes de rendement importantes.

En cas d'infestation importante des plants, la mise en place d'une lutte biologique devient nécessaire (98). Des pièges à phéromones sont installés à raison de 8 à 16 pièges par hectare de plantation. Des phéromones de synthèse (la sordidine) proches de ceux produits par le charançon mâle pour regrouper les mâles et les femelles sont introduites sous forme de pastille ou dosette dans le piège. Les charançons adultes sont attirés par la phéromone et se noient (pièges à eau savonneuse) ou restent emprisonnés (pièges secs à collerette). L'efficacité de la méthode biologique est prouvée et permet une lutte efficace contre la pression parasitaire exercée par le charançon du bananier. Une lutte chimique est toutefois possible par un organophosphoré le Nemathorin® 10G (fosthiazate) à la dose de 20g de produit par plant, mais n'est pas recommandée du fait de l'existence de la technique de lutte biologique.

La mise en place de la lutte antiparasitaire par piège à phéromones constitue un exemple de lutte intégrée qui vise à réduire l'utilisation des pesticides et les impacts environnementaux associés, tout en maintenant une culture économiquement viable. Des études sont actuellement menées afin de développer des techniques alternatives de lutte contre la cercosporiose plus soucieuse de l'environnement et de la santé humaine. En effet, il apparaît actuellement primordial de réduire l'exposition de la population déjà « sensibilisée » par le chlordécone à d'autres produits phytosanitaires potentiellement néfastes pour l'Homme.

## Conclusion

La population antillaise a été exposée de façon chronique et importante durant trois décennies au chlordécone au travers de son alimentation. La détermination des aliments principaux contributeurs de l'exposition, ainsi que la mise en place de réglementation dans le secteur de l'agriculture et de la pêche, permettent actuellement de réduire l'exposition de la population.

L'étude épidémiologique « Karuprostate » réalisée en Guadeloupe démontre que les catégories fortement exposées au chlordécone sont associées à une augmentation significative du risque de cancer de la prostate. L'exposition au chlordécone pourrait constituer un élément explicatif majeur de la sur-incidence du cancer de la prostate aux Antilles.

Le développement du cancer de la prostate est hormono-dépendant avec mise en jeu de la voie androgénique dans l'initiation et la progression tumorales. Les œstrogènes semblent jouer un rôle tout aussi primordial dans le développement tumoral. L'activation de l'isoforme ER- $\alpha$  du récepteur aux œstrogènes par l'œstradiol favorise la prolifération des cellules tumorales et l'inflammation au niveau prostatique, tandis que l'activation de l'isoforme ER- $\beta$  entraîne davantage un effet protecteur.

Le chlordécone et d'autres molécules de la famille des organochlorés retrouvées dans l'environnement aux Antilles telles que la dieldrine ou les isomères du HCH interagissent au niveau de ces voies neuro-endocrines. Ainsi in vitro, le chlordécone et la dieldrine exercent une activité agoniste significative au niveau de l'isoforme ER- $\alpha$  et à l'opposé agit comme un antagoniste au niveau de l'isoforme ER- $\beta$ . De plus, au sein de cellules endothéliales humaines, l'activation du récepteur ER- $\alpha$  par le chlordécone et le lindane est associée à la mise en place de mécanismes angiogéniques, éléments clef du développement tumoral. Par ailleurs, certaines molécules organochlorés telles que le DDT, le methoxychlore et la dieldrine exercent une action anti-androgénique par interaction avec le récepteur aux androgènes et les voies du métabolisme androgénique. L'ensemble de ces éléments sont en faveur d'une implication des organochlorés et en particulier du chlordécone dans la progression des tumeurs hormono-dépendantes telles que l'adénocarcinome prostatique. Ainsi les taux records d'incidence du cancer de la prostate aux Antilles pourraient être la résultante d'une exposition chronique à un perturbateur endocrinien, le chlordécone, entraînant une dérégulation hormonale au niveau prostatique favorable au processus cancérogène. De plus, l'exposition de la population à d'autres perturbateurs endocriniens organochlorés tels que le  $\beta$ -HCH et la dieldrine constitue un facteur de risque supplémentaire de développement de cancers hormono-dépendants.

Par ailleurs, l'existence d'une susceptibilité génétique ethnique associée à l'origine subsaharienne de la population pourrait expliquer en partie le taux d'incidence élevé du cancer. Néanmoins, étant donné le manque de données au sein de la population antillaise et caribéenne ainsi que le caractère multiethnique de la population, il semble à l'heure actuelle difficile d'établir l'influence d'une telle prédisposition génétique dans la sur-incidence du cancer. De plus, la présence de fortes disparités au sein de la Caraïbe en termes de taux d'incidence met en lumière l'existence de spécificités propres à chaque île.

Depuis des décennies, la culture bananière a fait l'objet d'une pression parasitaire forte nécessitant l'usage permanent de nombreux produits phytosanitaires, exposant ainsi la population antillaise à un cocktail de molécules reconnues pour certaines néfastes pour l'environnement et la santé humaine. Il apparaît alors nécessaire d'approfondir les connaissances en termes d'exposition de la population aux pesticides et d'évaluer l'effet synergique de l'ensemble ces molécules sur la santé humaine et dans le développement des cancers. L'étude « Kannari » débutée en septembre 2013 vise à déterminer l'exposition alimentaire actuelle au chlordécone, à évaluer l'impact des mesures de prévention de la contamination et établir de nouvelles recommandations notamment pour les groupes sensibles de la population. L'évaluation de l'exposition de la population à d'autres pesticides, aux métaux lourds et aux PCB au travers de l'alimentation constitue également un enjeu majeur de cette étude. D'autre part, des travaux sur la décontamination des sols sont menés afin de remédier à la pollution : procédés physico-chimiques, bioremédiation, phytoremédiation. Il est en effet urgent de remédier à la pollution des sols, si rien n'est fait le chlordécone persistera pendant près de 700 ans dans l'environnement, exposant alors plusieurs générations d'Antillais à un perturbateur endocrinien néfaste pour la santé humaine.

## Ressources bibliographiques

1. Fintz M. L'autorisation du chlordécone en France 1968-1981 [Internet]. AFFSET; 2009. Available from:  
<https://www.anses.fr/sites/default/files/documents/SHS2009etPlanChlor01Ra.pdf>
2. Joly P-B. La saga du chlordécone aux Antilles françaises. Reconstruction chronologique 1968-2008 [Internet]. INRA; 2009. Available from:  
<https://www.anses.fr/sites/default/files/documents/SHS2010etInracol01Ra.pdf>
3. The POPs [Internet]. Available from:  
<http://chm.pops.int/TheConvention/ThePOPs/ListingofPOPs/tabid/2509/Default.aspx>
4. Kermarrec A. Niveau actuel de la contamination des chaînes biologiques en Guadeloupe: pesticides et métaux lourds. [Internet]. INRA; 1979. Available from:  
<http://www.observatoire-pesticides.gouv.fr/upload/bibliotheque/801483233849831948814736916759/rapport-Kermarrec.pdf>
5. Snegaroff J. Les résidus d'insecticides organochlorés dans les sols et les rivières de la région bananière de Guadeloupe [Internet]. INRA; 1977. Available from:  
[http://www.observatoire-pesticides.gouv.fr/upload/bibliotheque/191933788686189033334060770867/23\\_residus\\_insecticides\\_organochlores\\_region\\_bananiere\\_Guadeloupe.pdf](http://www.observatoire-pesticides.gouv.fr/upload/bibliotheque/191933788686189033334060770867/23_residus_insecticides_organochlores_region_bananiere_Guadeloupe.pdf)
6. Fiche toxicologique FT189: Dieldrine [Internet]. INRS; 2007. Available from:  
<http://www.inrs.fr/accueil/produits/bdd/doc/fichetox.html?refINRS=FT%20189>
7. Arrêté du 2 octobre 1972 Utilisation en agriculture des substances vénéneuses [Internet]. Available from: <http://www.legifrance.gouv.fr>
8. Décret no 92-1074 du 2 octobre 1992 relatif à la mise sur le marché, à l'utilisation et à l'élimination de certaines substances et préparations dangereuses. [Internet]. 92-1074 Oct 2, 1992. Available from: <http://www.legifrance.gouv.fr>
9. Observatoire des pesticides [Internet]. Available from: <http://www.observatoire-pesticides.gouv.fr/index.php?pageid=579>
10. Chlordécone aux Antilles: bilan actualisé des risques sanitaires [Internet]. InVS; 2011. Available from: [http://www.invs.sante.fr/beh/2011/03\\_04\\_05/beh\\_03\\_04\\_05.pdf](http://www.invs.sante.fr/beh/2011/03_04_05/beh_03_04_05.pdf)
11. Balland P, Mestres R, Fagot M. Rapport sur l'évaluation des risques liés à l'utilisation de produits phytosanitaires en Guadeloupe et Martinique. [Internet]. 1998. Available from:  
<http://www.observatoire-pesticides.gouv.fr/upload/bibliotheque/478247492833132518805109452750/rapport-balland-mestres-fagot-1998.pdf>
12. Bonan H, Prime J-L. La présence de pesticides dans les eaux de consommation humaine en Guadeloupe. [Internet]. 2001. Report No.: 2001-070. Available from:  
[http://www.observatoire-pesticides.fr/upload/bibliotheque/340397772695819659329052991009/10\\_pesticides\\_eaux\\_consommation\\_humaine\\_Guadeloupe.pdf](http://www.observatoire-pesticides.fr/upload/bibliotheque/340397772695819659329052991009/10_pesticides_eaux_consommation_humaine_Guadeloupe.pdf)
13. L'Eau en Martinique - Office de l'eau Martinique [Internet]. Available from:  
[http://www.officedeleau.fr/spip.php?rubrique3&id\\_section=2](http://www.officedeleau.fr/spip.php?rubrique3&id_section=2)
14. Bellec S, Godard E. Contamination par les produits phytosanitaires organochlorés en Martinique. Caractérisation de l'exposition des populations. [Internet]. DSDS Martinique; 2002. Available from: <http://www.observatoire-pesticides.gouv.fr/upload/bibliotheque/501723195631802623768285060734/rapport-organochlores-Godard-Bellec-972-complet.pdf>

15. ESCAL: Enquête sur la santé et les comportements alimentaires en Martinique [Internet]. 2003. Available from: [http://opac.invs.sante.fr/doc\\_num.php?explnum\\_id=1390](http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=1390)
16. Bonvallot N, Dor F. Insecticides organochlorés aux Antilles: identification des dangers et valeurs toxicologiques de référence [Internet]. InVs; 2004. Available from: [http://www.invs.sante.fr/publications/2004/insecticides\\_antilles/](http://www.invs.sante.fr/publications/2004/insecticides_antilles/)
17. Première évaluation de l'exposition alimentaire de la population martiniquaise au chlordécone. Propositions de limites maximales provisoires de contamination dans les principaux aliments vecteurs. [Internet]. AFSSA; 2005. Available from: <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/rapports-publics/074000572/index.shtml>
18. Viala A, Botta A. Toxicologie. 2e édition. Lavoisier; 2005. 1122 p.
19. Débarrasser le monde des POP: visite guidée de la convention de Stockholm sur les polluants organiques persistants [Internet]. 2005. Available from: <http://www.unep.org/delc/Portals/119/popsfrench.pdf>
20. Ecobichon D. Toxic Effects of Pesticides. 5th ed. Casarett and Doull's toxicology; 1995. 683-689 p.
21. Kitazawa M, Anantharam V, Kanthasamy AG. Dieldrin-induced oxidative stress and neurochemical changes contribute to apoptotic cell death in dopaminergic cells. *Free Radic Biol Med*. 2001 Dec 1;31:1473–1485.
22. Kitazawa M, Anantharam V, Kanthasamy AG. Dieldrin induces apoptosis by promoting caspase-3-dependent proteolytic cleavage of protein kinase C delta in dopaminergic cells: relevance to oxidative stress and dopaminergic degeneration. *Neuroscience*. 2003;119:945–964.
23. Hatcher JM, Richardson JR, Guillot TS, and all. Dieldrin exposure induces oxidative damage in the mouse nigrostriatal dopamine system. *Exp Neurol*. 2007 Apr;204:619–630.
24. Sharma H, Zhang P, Barber DS, Liu B. Organochlorine pesticides dieldrin and lindane induce cooperative toxicity in dopaminergic neurons: role of oxidative stress. *Neurotoxicology*. 2010 Mar;31:215–222.
25. Belfiore CJ, Yang RSH, Chubb LS, and all. Hepatic sequestration of chlordecone and hexafluoroacetone evaluated by pharmacokinetic modeling. *Toxicology*. 2007 mai;234:59–72.
26. Multigner L, Ndong JR, Giusti A, and all. Chlordecone Exposure and Risk of Prostate Cancer. *JCO*. 2010;28:3457–3462.
27. Lee J, Scheri RC, Curtis LR. Chlordecone altered hepatic disposition of [14C]cholesterol and plasma cholesterol distribution but not SR-BI or ABCG8 proteins in livers of C57BL/6 mice. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2008 Jun 15;229:265–272.
28. Lee J, Richard C, Scheri, Zhang Y, Curtis LR. Chlordecone, a mixed pregnane X receptor (PXR) and estrogen receptor alpha (ER $\alpha$ ) agonist, alters cholesterol homeostasis and lipoprotein metabolism in C57BL/6 mice. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2008 Dec 1;233:193–202.
29. Lemaire G, de Sousa G, Rahmani R. A PXR reporter gene assay in a stable cell culture system: CYP3A4 and CYP2B6 induction by pesticides. *Biochem Pharmacol*. 2004 Dec 15;68:2347–2358.
30. Bucher S, Le Vee M, Jouan E, and all. Regulation of Hepatic Drug Transporter Activity and Expression by Organochlorine Pesticides. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology* [Internet]. 2013; Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jbt.21543/abstract>
31. Les caractéristiques physico-chimiques de la substance [Internet]. GRAP Poitou-Charentes; 2004. Available from: [http://document.observatoire-environnement.org/grap4/A3\\_caracteristiques\\_%20physico\\_chimiques\\_de\\_%20la\\_%20substance.pdf](http://document.observatoire-environnement.org/grap4/A3_caracteristiques_%20physico_chimiques_de_%20la_%20substance.pdf)

32. Les polluants organiques persistants [Internet]. PISSC; 2004. Available from: <http://www.pops.int/documents/background/assessreport/fr/ritterfr.pdf>
33. Données technico-économiques sur les substances chimiques en France : lindane [Internet]. 2007: INERIS; Available from: <http://www.ineris.fr/substances/fr/substance/1160>
34. Données technico-économiques sur les substances chimiques en France : hexachlorocyclohexane [Internet]. 2007: INERIS; Available from: <http://www.ineris.fr/substances/fr/substance/502>
35. Données technico-économiques sur les substances chimiques en France : dieldrine [Internet]. 2007: INERIS; Available from: <http://www.ineris.fr/substances/fr/substance/619>
36. Cirad - Magalie JANNOYER - Pollution par la chlordécone : Remédiation [Internet]. Available from: [http://agents.cirad.fr/index.php/Magalie+JANNOYER/Pollution\\_par\\_la\\_chlordecone\\_remediation](http://agents.cirad.fr/index.php/Magalie+JANNOYER/Pollution_par_la_chlordecone_remediation)
37. La pollution des terres agricoles des Antilles par un insecticide organochloré : la chlordécone [Internet]. 2013. Available from: <http://daaf972.agriculture.gouv.fr/spip.php?rubrique261>
38. Direction de l'alimentation et de l'agriculture de la Guadeloupe. Cartographie de la pollution potentielle en chlordécone [Internet]. 2012. Available from: <http://daaf971.agriculture.gouv.fr/Cartographie-de-la-pollution>
39. Détermination de la contamination des milieux aquatiques par le chlordécone et les organochlorés [Internet]. Office de l'eau de la Martinique; 2009. Available from: [http://officedeleau.fr/spip.php?article129&id\\_section=6](http://officedeleau.fr/spip.php?article129&id_section=6)
40. Monti D. Evaluation de la biocontamination en chlordécone, bêta-HCH et cadusaphos de crustacés et poissons d'eau douce en Guadeloupe [Internet]. EA 926-DYNECAR; 2007. Available from: [http://www.observatoire-pesticides.gouv.fr/upload/bibliotheque/604614614951287880079708797998/13\\_biocontamination\\_crustaces\\_poissons\\_eau\\_douce\\_Guadeloupe.pdf](http://www.observatoire-pesticides.gouv.fr/upload/bibliotheque/604614614951287880079708797998/13_biocontamination_crustaces_poissons_eau_douce_Guadeloupe.pdf)
41. Clostre F, Lesueur- Jannoyer M. Transfert de la chlordécone du sol vers les produits cultivés. Document de synthèse Cirad [Internet]. 2012. Available from: [http://agents.cirad.fr/pjjimg/magalie.jannoyer@cirad.fr/1\\_4Synthese\\_transfert.pdf](http://agents.cirad.fr/pjjimg/magalie.jannoyer@cirad.fr/1_4Synthese_transfert.pdf)
42. Cirad - Magalie Jannoyer - Pollution par la chlordécone: Transfert sol-plante [Internet]. Available from: [http://agents.cirad.fr/index.php/Magalie+JANNOYER/chlordecone\\_Transfert\\_sol\\_plante](http://agents.cirad.fr/index.php/Magalie+JANNOYER/chlordecone_Transfert_sol_plante)
43. Bertrand J, Guyader O, Reynal L. Caractérisation de la contamination de la faune halieutique par la chlordécone autour de la Guadeloupe. Résultats des campagnes de 2008 à 2011 (projet CarGual). 2013; Available from: <http://archimer.ifremer.fr/doc/00136/24762/>
44. Bodiguel X, Bertrand J, Fremery J. Devenir de la chlordécone dans les réseaux trophiques des espèces marines consommées aux Antilles (CHLORETRO). 2011 Jan 1; Available from: <http://archimer.ifremer.fr/doc/00036/14684/>
45. Actualisation de l'exposition alimentaire au chlordécone de la population antillaise, évaluation de l'impact des mesures de maîtrise des risques. Document technique AQR/ FH/ 2007- 219 [Internet]. AFFSSA; 2007. Available from: <http://www.anses.fr/sites/default/files/documents/RCCP-Ra-ChlAQR2007.pdf>
46. Seurin S, Rouget F, Reninger J-C, and all. Dietary exposure of 18-month-old Guadeloupian toddlers to chlordecone. Regul Toxicol Pharmacol. 2012;63:471–479.

47. Seurin S. Évaluation de l'exposition alimentaire aux pesticides de la population antillaise. Étude Sapotille [Internet]. ANSES; 2012 Sep. Available from: <http://www.anses.fr/Documents/RCCP2009sa0350Ra.pdf>
48. Kannari - Etude populationnelle aux Antilles de consommation alimentaire et d'imprégnation par le chlordécone [Internet]. Kannari. Available from: <http://kannari.fr/>
49. Bilan par action du plan chlordécone 2008- 2010 [Internet]. Available from: [http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Bilan\\_par\\_actions\\_du\\_plan\\_2008-2010.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Bilan_par_actions_du_plan_2008-2010.pdf)
50. JAFA : Programme Jardin Familiaux [Internet]. Available from: <http://www.jafa.gp/index.php>
51. Direction de l'Alimentation de l'Agriculture et de la Forêt de Guadeloupe: Chlordécone [Internet]. 2013. Available from: <http://daaf971.agriculture.gouv.fr/Chlordecone>
52. Arrêté du 10 octobre 2005 relatif à la teneur maximale en chlordécone que ne doivent pas dépasser certaines denrées d'origine végétale pour être reconnues propres à la consommation humaine [Internet]. Available from: <http://www.legifrance.gouv.fr>
53. Arrêté du 5 octobre 2005 relatif à la teneur maximale en chlordécone que ne doivent pas dépasser certaines denrées d'origine animale pour être reconnues propres à la consommation humaine [Internet]. Available from: <http://www.legifrance.gouv.fr>
54. Arrêté du 30 juin 2008 relatif aux limites maximales applicables aux résidus de chlordécone que ne doivent pas dépasser certaines denrées alimentaires d'origine végétale et animale pour être reconnues propres à la consommation humaine [Internet]. Available from: <http://www.legifrance.gouv.fr>
55. GLOBOCAN 2008 [Internet]. Available from: [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_population.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx)
56. Ferlay J, Shin H-R, Bray F, and all. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010;127:2893–2917.
57. Eble J, Sauter G, Eipstein J, and all. Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs [Internet]. IARC Press ; Oxford University Press (distributor); 2004. Available from: <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/pat-gen/bb7/>
58. Binder-Foucard F, Belot A, Delafosse P. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1980 à 2013 [Internet]. INCa, InVS; 2013. Available from: <http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2013/Estimation-nationale-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-entre-1980-et-2012>
59. Dieye M, Plenet J, Deloumeaux J, and all. Bulletin de veille sanitaire. La surveillance des cancers dans les Antilles et en Guyane [Internet]. Cire Antilles- Guyane; 2011. Available from: [http://www.ars.guyane.sante.fr/fileadmin/GUYANE/fichiers/Votre\\_sante/Indicateurs\\_de\\_sante/bvs\\_ag\\_2011\\_08.pdf](http://www.ars.guyane.sante.fr/fileadmin/GUYANE/fichiers/Votre_sante/Indicateurs_de_sante/bvs_ag_2011_08.pdf)
60. Bulletin de veille sanitaire. Epidémiologie des cancers aux Antilles- Guyane: focus sur quatre principales localisations [Internet]. Cire Antilles- Guyane; 2013. Available from: [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_population.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx)
61. Les données - Institut National Du cancer [Internet]. Available from: <http://lesdonnees.e-cancer.fr/les-thematiques/1-types-cancer/10-cancer-prostate.html>
62. Mallick S, Blanchet P, Multigner L. Prostate Cancer Incidence in Guadeloupe, a French Caribbean Archipelago. *European Urology*. 2005 juin;47:769–772.
63. Monographie des cancers: le cancer en Martinique 2001- 2005 [Internet]. Registre des cancers de la Martinique; Available from: <http://www.amrec.mq/registre-des-cancers/publications/monographies-des-cancers/le-cancer-en-martinique-2001-2005.html>

64. Barker J, Alavanja MCR, Coble J, and all. Use of Agricultural Pesticides and Prostate Cancer Risk in the Agricultural Health Study Cohort. *American Journal of Epidemiology*. 2003 May 1;157:800–814.
65. Multigner L, Ndong J-R, Oliva A, and all. Polluants environnementaux et cancer de la prostate : données épidémiologiques. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. 2008;36:848–856.
66. Band PR, Abanto Z, Bert J, and all. Prostate cancer risk and exposure to pesticides in British Columbia Farmers. *The Prostate*. 2011;71:168–183.
67. Seisen T, Rouprêt M, Faix A, and all. La prostate : une glande au carrefour uro-génital. *Progrès en Urologie*. 2012;22, Supplement 1:S2–S6.
68. Camparo P. Pathologie tumorale de la prostate. Elsevier; 2004. 179 p.
69. Guide médecin affection de longue durée: cancer de la prostate [Internet]. HAS, InCa; 2012 Jan. Available from: [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_725257/ald-n-30-cancer-de-la-prostate](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_725257/ald-n-30-cancer-de-la-prostate)
70. Cancer de la prostate : identification des facteurs de risque et pertinence d'un dépistage par dosage de l'antigène spécifique prostatique (PSA) de populations d'hommes à haut risque ? [Internet]. HAS; 2012 février. Available from: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/rapport\\_dorientation\\_-\\_cancer\\_de\\_la\\_prostate\\_2012-04-03\\_16-39-9\\_898.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/rapport_dorientation_-_cancer_de_la_prostate_2012-04-03_16-39-9_898.pdf)
71. Urofrance: Éditorial du 02/03/2013 : Dépistage du cancer de la prostate [Internet]. Available from: <http://www.urofrance.org/quisommes-nous/site-urofrance/anciens-editoriaux/02032013.html>
72. Fournier G, Valeri A, Mangin P, and all. Cancer de la prostate. Épidémiologie. Facteurs de risques. *Anatomopathologie. Annales d'urologie*. 38:187–206.
73. Tostain J, Rossi R, Martin P. Physiologie des androgènes chez l'homme adulte. *Progrès en Urologie* [Internet]. Available from: <http://www.urofrance.org/fileadmin/documents/data/PU/2004/PU-2004-00140639/TEXF-PU-2004-00140639.PDF>
74. Martin P., Rossi D, Muracciole X, and all. Androgènes et système reproducteur masculin - Androgènes et prostate : aspects fondamentaux et cliniques. *Progrès en Urologie*. 2004;14:751–768.
75. Bosland MC. Chapter 2: The Role of Steroid Hormones in Prostate Carcinogenesis. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2000;2000:39–66.
76. Wang D, Tindall DJ. Androgen Action During Prostate Carcinogenesis. In: Saatcioglu F, editor. *Androgen Action*. Humana Press; 2011. p. 25–44.
77. Lodish H, Berk A, Matsudaira P, and all. *Biologie moléculaire de la cellule*. De Boeck Supérieur; 2005. 587- 931 p.
78. Singh AS, Chau CH, Price DK, and all. Mechanisms of Disease: polymorphisms of androgen regulatory genes in the development of prostate cancer. *Nature Clinical Practice Urology*. 2005;2:101–107.
79. Ho S-M, Lee M, Lam H-M, and all. Estrogens and Prostate Cancer: Etiology, Mediators, Prevention, and Management. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2011;40:591–614.
80. Ellem SJ, Risbridger GP. The Dual, Opposing Roles of Estrogen in the Prostate. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2009;1155:174–186.
81. eVIDAL [Internet]. Available from: <https://www-evidal-fr.docadis.ups-tlse.fr/showReco.html?recoId=3395>
82. Le dépistage du cancer de la prostate - ameli-santé [Internet]. Available from: <http://www.ameli-sante.fr/cancer-de-la-prostate/depistage-du-cancer-de-la-prostate.html>
83. La prostate : définition - ameli-santé [Internet]. Available from: <http://www.ameli-sante.fr/cancer-de-la-prostate/cancer-de-la-prostate.html>



84. Symptômes du cancer de la prostate - ameli-santé [Internet]. Available from: <http://www.ameli-sante.fr/cancer-de-la-prostate/symptomes-et-diagnostic-du-cancer-de-la-prostate.html>
85. Lemaire G, Mnif W, Mauvais P, and all. Activation of  $\alpha$ - and  $\beta$ -estrogen receptors by persistent pesticides in reporter cell lines. *Life Sciences*. 2006 août;79(12):1160–9.
86. Li J, Li N, Ma M, and all. In vitro profiling of the endocrine disrupting potency of organochlorine pesticides. *Toxicology Letters*. 2008;183(1–3):65–71.
87. Laville N, Balaguer P, Brion F, and all. Modulation of aromatase activity and mRNA by various selected pesticides in the human choriocarcinoma JEG-3 cell line. *Toxicology*. 2006 Nov 10;228:98–108.
88. Clere N, Lauret E, Malthiery Y, and all. Estrogen receptor alpha as a key target of organochlorines to promote. *Angiogenesis*. 2012;15:745–760.
89. Ait-Aïssa S, Laskowski S, Laville N, and all. Anti-androgenic activities of environmental pesticides in the MDA-kb2 reporter cell line. *Toxicol In Vitro*. 2010 Oct;24:1979–1985.
90. Lemaire G, Terouanne B, Mauvais P, and all. Effect of organochlorine pesticides on human androgen receptor activation in vitro. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2004 Apr 15;196:235–246.
91. Casabar RCT, Das PC, Dekrey GK, and all. Endosulfan induces CYP2B6 and CYP3A4 by activating the pregnane X receptor. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2010 Jun 15;245(3):335–43.
92. Sarma AV, Dunn RL, Lange LA, and all. Genetic polymorphisms in CYP17, CYP3A4, CYP19A1, SRD5A2, IGF-1, and IGFBP-3 and prostate cancer risk in African-American men: The Flint Men’s Health Study. *The Prostate*. 2008;68:296–305.
93. Li J, Mercer E, Gou X, and all. Ethnic disparities of prostate cancer predisposition: genetic polymorphisms in androgen-related genes. *Am J Cancer Res*. 2013 Apr 3;3:127–151.
94. Taioli E, Sears V, Watson A, and all. Polymorphisms in CYP17 and CYP3A4 and prostate cancer in men of African descent. *Prostate*. 2013 May;73:668–676.
95. Veronique-Baudin J, Dieye M, Kouyoumdjian J-C, and all. Etude cas-témoins des gènes des récepteurs des androgènes, de la vitamine-D et de la 5-alpharéductase dans une population afro-antillaise de cancer de prostate. *Progrès en urologie*. 16:303–310.
96. Pesticides organophosphorés / P / Index de A à Z / Biosurveillance / Environnement et santé / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. Available from: <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Environnement-et-sante/Biosurveillance/Index-de-A-a-Z/P/Pesticides-organophosphores>
97. e-phy [Internet]. Available from: <http://e-phy.agriculture.gouv.fr/>
98. IT2 - Institut technique tropical 2 - Le manuel du planteur [Internet]. Available from: [http://www.it2.fr/Le-manuel-du-planteur\\_384.html](http://www.it2.fr/Le-manuel-du-planteur_384.html)
99. Arrêté du 31 mai 2011 relatif aux conditions d’épandage des produits mentionnés à l’article L. 253-1 du code rural et de la pêche maritime par voie aérienne [Internet]. Available from: <http://www.legifrance.gouv.fr>
100. Bourgouin C. Liste des produits phytosanitaires autorisés en culture banane (non exhaustive) [Internet]. IT2; 2013. Available from: [http://cultures-legumieres.ecophytopic.fr/sites/default/files/actualites\\_doc/NT\\_IT%C2%B2%202013%2004%20Liste%20des%20PP%20autoris%C3%A9s%20Banane%20%20juillet%202013.pdf](http://cultures-legumieres.ecophytopic.fr/sites/default/files/actualites_doc/NT_IT%C2%B2%202013%2004%20Liste%20des%20PP%20autoris%C3%A9s%20Banane%20%20juillet%202013.pdf)
101. Banane de Guadeloupe Martinique [Internet]. Available from: <http://www.bananeguadeloupemartinique.com/>

## Annexe 1: Critères de classification des substances cancérigènes (16)

### Classification US EPA (US Environmental Protection Agency)

A	Cancérogène pour l'homme
B1	Probablement cancérogène pour l'homme : données limitées chez l'homme
B2	Probablement cancérogène pour l'homme : données suffisantes chez l'animal, inadéquates chez l'homme
C	Cancérogène possible pour l'homme
D	Non classable
E	Il existe des preuves de non cancérogénicité chez l'homme

- **Classification IARC (International Agency for Research on Cancer)**

1	Cancérogène pour l'homme : données suffisantes
2A	Probablement cancérogène pour l'homme : connaissances limitées chez l'homme mais suffisantes chez l'animal
2B	Cancérogène possible pour l'homme : connaissances limitées chez l'homme ou suffisantes chez l'animal
3	Inclassable
4	Probablement non cancérogène pour l'homme

**Annexe 2: Taux d'incidence standardisé mondial du cancer par sexe, localisation et région en 2008 (56)**

	Oesophagus		Stomach		Colorectum		Liver		Lung		Breast	Cervix	Prostate	All sites	
	(C15)		(C16)		(C18-21)		(C22)		(C33-34)		(C50)	(C53)	(C61)	(C00-97/C44)	
	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	F	F	M	M	F
World	10.2	4.2	19.8	9.1	20.4	14.6	16.0	6.0	34.0	13.5	39.0	15.2	28.5	204.4	164.9
More developed regions	6.5	1.3	16.7	7.3	37.6	24.2	8.1	2.7	47.4	18.6	66.4	9.0	63.0	301.1	225.5
Less developed regions	11.9	5.7	21.1	10.0	12.1	9.4	18.9	7.6	27.8	11.1	27.3	17.8	12.0	160.3	138.0
Eastern Africa	14.9	6.4	5.6	4.0	5.8	4.7	7.2	3.6	4.1	1.4	19.3	34.5	14.5	121.3	125.3
Middle Africa	1.5	0.8	5.3	4.7	4.3	3.3	18.9	9.6	2.8	0.9	21.3	23.0	16.4	88.1	96.7
Northern Africa	2.0	1.6	3.9	2.4	7.0	5.8	7.5	2.5	14.9	2.2	32.7	6.6	8.1	109.2	98.9
Southern Africa	22.3	11.7	4.1	2.2	20.4	8.2	13.9	5.1	29.0	8.0	38.1	26.8	53.9	235.9	161.1
Western Africa	1.4	1.0	4.5	3.3	5.6	4.3	16.5	8.1	3.1	1.2	31.8	33.7	22.2	92.0	123.5
Caribbean	5.0	1.4	11.2	6.1	14.4	13.9	6.3	4.4	25.7	12.1	39.1	20.9	71.1	196.3	153.5
Central America	2.1	0.8	12.7	9.3	7.2	6.4	7.3	7.0	12.8	5.5	26.0	22.2	34.8	136.2	134.4
South America	6.2	2.1	17.3	8.4	13.5	11.9	5.3	3.9	20.4	8.4	44.3	23.9	50.2	186.7	162.9
Northern America	5.6	1.2	5.8	2.8	35.3	25.7	6.8	2.2	48.5	35.8	76.7	5.7	85.7	334.0	274.4
Eastern Asia	20.3	8.3	42.4	18.3	21.5	14.8	35.5	12.6	45.0	19.9	25.3	9.6	8.2	222.1	158.1
South-Eastern Asia	3.0	1.4	10.9	6.7	15.2	12.9	21.4	9.0	29.6	11.9	31.0	15.8	8.3	143.9	141.7
South-Central Asia	6.8	4.9	6.7	3.9	4.9	4.1	3.4	1.6	13.1	3.4	24.0	24.6	4.1	99.7	110.8
Western Asia	3.8	2.8	12.6	6.7	13.1	10.1	4.4	2.3	30.7	5.2	32.5	4.5	13.8	152.8	119.5
Central and Eastern Europe	5.6	0.8	22.2	9.7	33.0	21.0	4.6	1.9	57.0	9.6	45.3	14.5	28.5	259.2	184.2
Northern Europe	8.1	2.7	8.6	4.2	36.0	24.6	3.8	1.6	39.3	21.9	84.0	8.3	86.4	303.5	249.4
Southern Europe	4.0	0.7	13.9	6.8	39.3	24.5	9.8	3.2	49.0	10.4	68.9	8.0	50.2	289.9	212.2
Western Europe	6.7	1.6	9.0	4.4	41.2	26.3	7.2	2.1	44.7	16.7	89.9	6.9	94.2	337.4	250.9
Australia/ New Zealand	5.2	1.8	7.4	3.4	45.7	33.0	5.0	2.0	32.4	19.9	85.5	5.0	104.2	356.8	276.4
Melanesia	6.1	2.7	8.8	5.6	10.7	3.7	12.9	5.0	12.4	4.9	22.8	23.7	15.8	146.0	133.4
Micronesia/ Polynesia	5.1	0.6	7.3	6.5	18.8	13.1	9.5	3.3	46.5	15.9	58.0	13.4	39.9	194.1	184.0

### Annexe 3: Taux de mortalité standardisé mondial par sexe, localisation et région en 2008

(56)

	Oesophagus		Stomach		Colorectum		Liver		Lung		Breast	Cervix	Prostate	All sites	
	(C15)		(C16)		(C18-21)		(C22)		(C33-34)		(C50)	(C53)	(C61)	(C00-97/C44)	
	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	F	F	M	M	F
World	8.6	3.4	14.3	6.9	9.7	7.0	14.6	5.7	29.4	11.0	12.5	7.8	7.5	128.8	87.6
More developed regions	5.3	1.0	10.4	4.7	15.1	9.7	7.2	2.5	39.4	13.6	15.3	3.2	10.6	143.9	87.3
Less developed regions	10.1	4.7	16.0	8.1	6.9	5.4	17.4	7.2	24.6	9.7	10.8	9.8	5.6	119.3	85.4
Eastern Africa	14.3	6.2	5.4	3.8	4.7	3.8	7.3	3.8	4.0	1.3	11.4	25.3	11.7	105.4	95.9
Middle Africa	1.4	0.8	5.2	4.6	3.5	2.7	19.2	10.6	2.7	0.9	13.1	17.0	13.4	78.5	75.6
Northern Africa	2.0	1.5	3.7	2.3	5.5	4.5	7.4	2.5	14.0	2.0	17.8	4.0	6.2	89.5	68.2
Southern Africa	21.4	11.1	3.9	2.0	15.8	6.1	13.9	5.0	27.5	7.4	19.3	14.8	19.3	172.1	108.1
Western Africa	1.4	1.0	4.3	3.1	4.6	3.5	16.5	8.3	2.9	1.1	19.0	24.0	18.3	80.1	91.2
Caribbean	4.0	1.2	8.0	4.6	8.8	8.9	6.1	4.4	23.6	11.1	14.2	9.4	26.3	116.6	86.2
Central America	1.8	0.6	10.6	7.9	4.5	3.9	7.3	7.0	12.2	5.3	9.6	11.1	12.6	84.7	80.6
South America	5.6	1.6	14.2	6.9	7.8	6.5	5.4	4.1	18.8	7.5	13.2	10.7	16.2	116.6	88.2
Northern America	4.8	1.0	2.8	1.5	10.4	7.9	5.3	1.9	37.9	24.2	14.8	1.7	9.9	122.4	91.5
Eastern Asia	16.2	6.4	28.1	13.0	9.4	6.7	31.7	11.7	38.1	16.3	6.3	3.9	2.5	155.5	87.3
South-Eastern Asia	2.6	1.3	8.9	5.6	9.9	8.2	19.7	8.3	26.3	10.4	13.4	8.3	5.1	112.3	89.4
South-Central Asia	6.4	4.4	6.3	3.7	3.6	2.9	3.2	1.5	12.0	3.1	12.0	14.1	2.8	78.0	71.7
Western Asia	3.6	2.6	11.1	5.8	8.3	6.2	4.5	2.4	28.4	4.6	14.3	2.1	7.5	113.9	74.3
Central and Eastern Europe	5.1	0.6	19.6	8.1	20.3	12.1	5.6	2.3	51.6	7.9	16.9	6.3	10.9	181.5	94.0
Northern Europe	7.1	2.4	5.7	2.8	14.5	9.7	3.7	1.7	32.2	18.8	17.8	2.4	15.7	134.6	99.7
Southern Europe	3.4	0.6	9.7	4.7	16.3	9.4	8.3	2.9	42.3	8.5	15.3	2.5	10.5	149.9	81.2
Western Europe	5.3	1.1	5.8	2.9	15.1	9.3	6.5	2.0	37.1	12.9	17.5	2.0	12.4	138.4	84.3
Australia/ New Zealand	4.8	1.5	4.3	2.1	16.1	10.3	3.8	1.6	25.6	14.6	15.4	1.4	15.4	125.6	86.0
Melanesia	6.0	2.6	8.6	5.3	8.8	3.3	12.9	5.3	11.7	4.7	13.2	16.6	12.4	119.8	95.9
Micronesia/ Polynesia	3.1	0.0	7.6	3.2	9.8	5.7	9.1	3.4	36.8	13.1	13.2	4.9	13.0	121.1	79.9

## **Annexe 4: Classification TNM du cancer de la prostate, 2009 (69)**

### **T : tumeur primitive**

**T0** : tumeur non retrouvée

**T1** : tumeur non palpable ou non visible en imagerie

- T1a < 5 % du tissu réséqué - T1b > 5 % du tissu réséqué
- T1c : découverte sur une biopsie prostatique en raison d'une élévation du PSA

**T2** : tumeur limitée à la prostate (apex et capsule compris)

- T2a : atteinte de la moitié d'un lobe ou moins
- T2b : atteinte de plus de la moitié d'un lobe sans atteinte de l'autre lobe
- T2c : atteinte des deux lobes

**T3** : Extension au-delà de la capsule

- T3a : extension extra-capsulaire uni ou bilatérale
- T3b : extension aux vésicules séminales uni ou bilatérale

**T4** : tumeur fixée en atteignant d'autres structures que les vésicules séminales (sphincter externe, rectum, muscles releveurs de l'anus ou de la paroi pelvienne)

### **N : ganglions régionaux**

**N0** : absence de métastase ganglionnaire régionale

**N1** : atteintes ganglionnaire(s) régionale(s)

**N1Mi** : métastase ganglionnaire < 0,2 cm (optionnel)

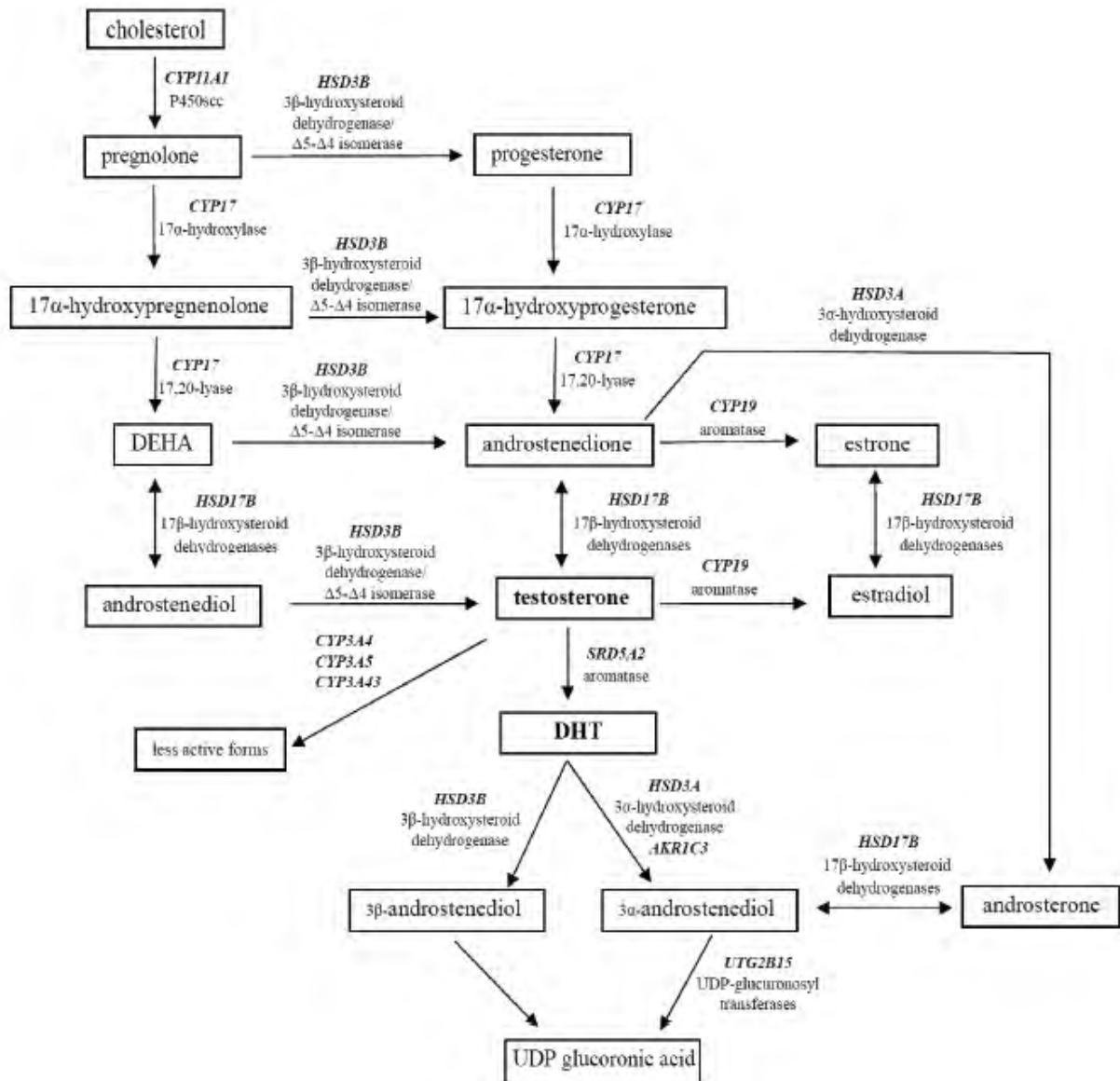
### **M : métastases à distance**

**M0** : Absence de métastases à distance

**M1** : métastases à distance

- M1a : atteinte de ganglions non régionaux - M1b : atteinte osseuse
- M1c : autres sites

**Annexe 5 : Gènes impliqués dans la biosynthèse et dans le métabolisme au sein de la voie androgénique (93)**



---

**RESUME en français**

Aux Antilles, le cancer de la prostate représente la localisation la plus fréquente en termes d'incidence et de mortalité chez les hommes avec les taux d'incidence les plus élevés au Monde. Le développement de l'adénome prostatique est hormono-dépendant, ainsi l'exposition à des perturbateurs endocriniens pourrait altérer l'homéostasie hormonale au niveau prostatique et favoriser le développement de tumeurs. La population antillaise a été exposée durant plusieurs décennies à un perturbateur endocrinien au travers de son alimentation, le chlordécone, pesticide de la famille des organochlorés. L'étude épidémiologique Karuprostate réalisée en Guadeloupe établit une relation significative entre l'exposition au chlordécone et l'augmentation du risque de cancer de la prostate. In vitro, le chlordécone interagit avec la voie hormonale des œstrogènes, en tant qu'agoniste du récepteur ER- $\alpha$  il favorise la prolifération cellulaire, l'inflammation et la mise en place de processus angiogéniques.

---

**Titre et résumé en Anglais :****The influence of exposure to chlordecone on the increasing incidence of prostate cancer in the Caribbean**

In the Caribbean, prostate cancer is the most frequent in terms of incidence and mortality among men with the world's highest incidence rate. The development of prostate adenoma is hormone-sensitive, so being exposed to endocrine disrupters might contribute to the homeostasis imbalance at prostatic level and might favour tumours development. The Caribbean population has been exposed for decades to an endocrine disrupter through the food, the chlordecone, an organochlorine pesticide. The Karuprostate epidemiological study ran in Guadeloupe has established that being exposed to chlordecone is significantly associated with the increased risk of prostate cancer. Chlordecone interacts in vitro with the estrogens' hormonal pathway as an ER- $\alpha$ -receptor agonist and favours the cell proliferation, the inflammation and development of angiogenic processes.

---

**DISCIPLINE administrative : Pharmacie**

---

**MOTS-CLES : CHLORDECONE, ORGANOCHLORES, CANCER DE LA PROSTATE, ANTILLES, PERTURBATEUR ENDOCRINIEN**

---

**INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :**

**Université Paul Sabatier Toulouse III, Faculté des sciences pharmaceutiques, 35 chemin des maraîchers, Toulouse**

**Directeur de thèse : Mr SALLES Bernard**