

Les regroupements de communes en quatre zones ont été rendus nécessaires pour étudier les cancers les moins fréquents. Ces regroupements ont été réalisés en fonction du pourcentage de surface potentiellement contaminée et correspondent effectivement à une situation contrastée pour améliorer la puissance de l'étude : communes pas du tout concernées par la problématique dans la zone 1 ; communes peu concernées dans la zone 2 (en moyenne 2% de leur surface) ; communes concernées de manière importante en zone 3 (en moyenne 8% de leur surface), voire très importante en zone 4 (en moyenne 28% de leur surface).

Dans cette étude, le nombre de tests statistiques réalisés est important du fait des nombreuses localisations explorées, et le risque de générer des résultats significatifs du simple fait de cette multiplication des tests est bien réel.

Seule l'association entre l'exposition aux POC et l'incidence des myélomes multiples a été mise en évidence, et uniquement chez l'homme.

Le fait que cette association n'ait été observée chez les hommes n'est pas en faveur de l'hypothèse d'une exposition par voie alimentaire. Il se pourrait que l'indicateur d'exposition utilisé dans cette étude soit davantage une mesure indirecte d'une exposition à d'autres facteurs, notamment de l'exposition professionnelle aux POC ou, de manière plus générale, aux activités menées en milieu agricole. Le lien entre le myélome multiple

et l'exposition en milieu agricole a déjà été décrit dans la littérature [7;8].

Si on considère que l'association observée est non biaisée et causale, le risque attribuable, dans la zone la plus potentiellement polluée, lié à l'exposition professionnelle en milieu agricole au cours des années 1972-1990 pourrait s'être traduit par un excès de 12 cas de myélome multiple sur une période de 20 ans (1981-2000) (tableau 1).

Pour les cancers les plus fréquents en Martinique, l'incidence est plus élevée dans les zones peu ou pas potentiellement contaminées. Ce résultat est sans doute à mettre en rapport avec le fait que la variable zone d'exposition constitue également une mesure indirecte du mode de vie rural/urbain, et traduit aussi probablement un recours différentiel au système de soins selon les zones.

Pour les autres localisations, compte tenu du faible nombre de cas, même après regroupement par zone, aucune tendance significative n'est observée.

Au final, cette étude pourrait suggérer l'existence d'une association entre l'exposition aux pesticides et le risque de survenue de myélome multiple. Ce résultat nécessite d'être conforté par des explorations complémentaires de l'histoire professionnelle des cas, de leurs conditions de vie sous l'angle socio-économique et de leur statut vis-à-vis du risque infectieux HTLV [9].

S'agissant des autres localisations, cette étude ne permet en aucun cas de conclure à l'absence de lien.

## Références

- [1] Bonvalot N, Dor F. Insecticides organochlorés aux Antilles. Identification des dangers et valeurs toxicologiques de référence (VTR). État des connaissances. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire; 2004. 52 p. [consulté le 09/12/2010]. Disponible à : [http://www.invs.sante.fr/publications/2004/insecticides\\_antilles/index.html](http://www.invs.sante.fr/publications/2004/insecticides_antilles/index.html)
- [2] Desprats JF, Compte JP, Périen G. Cartographie du risque de pollution des sols de Martinique par les organochlorés. Rapport de phase 2. Fort-de-France : BRGM ; 2003.
- [3] David S, Remontet L, Bouvier AM, Fèvre J, Colonna M, Estève J. How to choose in practice a model to describe the geographic variation of cancer incidence? Example of gastrointestinal cancers from Côte-d'Or. Rev Epidemiol Santé Publique. 2002;50(5):413-25.
- [4] Besag J, York J, Mollié A. Bayesian image restoration, with two applications in spatial statistics. Ann Inst Stat Math. 1991;43:1-59.
- [5] Spiegelhalter DJ, Best NG, Carlin BP, Van der Linde A. Bayesian measures of model complexity and fit (with discussion). J R Statist Soc. 2002 (Series B);64:583-640.
- [6] Flamand C, Quénel P, Bateau A. Caractérisation des groupes de population à risque d'exposition élevée vis-à-vis de la chlordécone via l'alimentation, Martinique, août 2006. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire; septembre 2007. 31 p. [consulté le 09/12/2010]. Disponible à : <http://www.invs.sante.fr/publications/2007/chlordecone/index.html>
- [7] Steineck G, Wiklund K. Multiple myeloma in Swedish agricultural workers. Int J Epidemiol. 1986;15(3):321-5.
- [8] Pearce NE, Smith AH, Fisher DO. Malignant lymphoma and multiple myeloma linked with agricultural occupations in a New Zealand Cancer Registry-based study. Am J Epidemiol. 1985;121(2):225-37.
- [9] Riedel DA, Pottem LM. The epidemiology of multiple myeloma. Hematol Oncol Clin North Am. 1992;6(2):225-47.

# Exposition au chlordécone et risque de survenue d'un cancer de la prostate. Étude Karuprostate, Guadeloupe (France)

Luc Multigner (luc.multigner@inserm.fr)<sup>1</sup>, Jean-Rodrigue Ndong<sup>1</sup>, Marc Romana<sup>2</sup>, Pascal Blanchet<sup>1,3</sup>

1/ Inserm U625, Rennes & Pointe-à-Pitre, France

2/ Inserm U763, Pointe-à-Pitre, France

3/ Service d'urologie, CHU Guadeloupe, Pointe-à-Pitre, France

## Résumé / Abstract

Le chlordécone, insecticide présentant des propriétés hormonales de type œstrogénique, a été employé dans les plantations de banane aux Antilles françaises de 1973 à 1993, entraînant une pollution des sols et une contamination de la population. L'étude Karuprostate a analysé les relations entre l'exposition au chlordécone et le risque de survenue du cancer de la prostate. Nous rapportons ici le contexte à l'origine de la réalisation de cette étude et ses principales conclusions.

## Chlordecone exposure and risk of prostate cancer. Karuprostate Study, Guadeloupe (French West Indies)

The estrogenic insecticide chlordecone was used extensively in banana plantations in the French West Indies from 1973 to 1993, causing soil pollution and contamination in the population. The Karuprostate study analyzed the relationship between exposure to chlordecone and the risk of prostate cancer. The present articles reports the context at the origin of this study and its main findings.

## Mots clés / Keywords

Chlordécone, cancer, prostate, Karuprostate, Guadeloupe / Chlordecone, cancer, prostate, Karuprostate, Guadeloupe, French West Indies

## Contexte

La pollution des sols, des eaux de consommation et de certaines ressources alimentaires végétales et animales par le chlordécone aux Antilles françaises suscite des questionnements sur ses conséquences sanitaires. Jusqu'à récemment, les connaissances acquises sur les dangers et risques liés à une exposition au chlordécone

provenaient exclusivement d'études toxicologiques réalisées chez l'animal, *in vivo* et *in vitro*, et de l'observation des effets induits par la contamination des employés de l'usine de fabrication du chlordécone de Hopewell aux États-Unis [1;2]. Toutefois, il était difficile d'estimer l'étendue des risques pour les populations antillaises tant qu'on méconnaissait leur niveau d'exposition.

Les premières estimations des niveaux d'exposition au chlordécone ont été obtenues sur la base d'enquêtes de consommation alimentaire croisées avec des données de contamination des denrées alimentaires [3]. Les apports alimentaires journaliers ont pu être comparés aux valeurs toxicologiques de référence (VTR), aiguës et chroniques, disponibles dans la littérature. Dans le cadre d'études épidémiologiques à visée étiologique, des

dosages du chlordécone dans le sang ont permis d'estimer les niveaux d'imprégnation interne chez des individus adultes et chez des nouveau-nés [4-6]. Les niveaux d'exposition constatés ont permis d'écarter les effets neurologiques qui se produisent à la suite d'une exposition aiguë aussi bien chez l'animal que chez l'Homme. Concernant les effets liés à une exposition chronique, les dépassements observés de la VTR chez environ 7% des individus n'ont pas permis d'attribuer un effet néfaste prévisible dans la mesure où l'effet critique correspondant à la VTR et observé chez le rongeur n'a jamais été constaté chez l'Homme, même après plusieurs années d'exposition et à des doses élevées. Les mesures de la concentration plasmatique en chlordécone ont montré que la molécule était détectable dans la majorité des prélèvements, avec des valeurs médianes de l'ordre du microgramme ( $\mu\text{g}$ ) par litre de sang. Ces estimations se situent largement en dessous des concentrations (dépassant le milligramme par litre de sang) entraînant l'apparition d'un syndrome caractérisé principalement par des troubles neurologiques (tremblements des membres, ...) rapporté parmi la population exposée de Hopewell [2]. Si les données aux Antilles sont *a priori* rassurantes, elles n'écartent pas pour autant tout danger ou risque [7]. Les populations antillaises subissent cette pollution depuis de nombreuses années, vraisemblablement depuis le début de l'utilisation de cet insecticide vers le milieu des années 1970, et on ne dispose pas de données toxicologiques permettant de prévoir les conséquences sur le long terme d'expositions à des niveaux environnementaux.

## Risque de cancer

Deux caractéristiques du chlordécone sont à l'origine d'interrogations portant sur le rôle de cette molécule dans la survenue de pathologies tumorales. Dépourvu de propriétés mutagènes ou génotoxiques, le chlordécone présente néanmoins un potentiel cancérigène dans la mesure où l'exposition vie entière et à des doses élevées induit le développement de tumeurs hépatiques chez le rongeur [1]. Partant de ces données expérimentales, le Centre international de recherche sur le cancer a classé le chlordécone « cancérogène possible pour l'Homme (2B) ». Le chlordécone présente également des propriétés hormonales en interagissant avec les récepteurs aux œstrogènes. Cette propriété, qui fait de cette molécule un perturbateur endocrinien, soulève la question de son implication dans la survenue de pathologies tumorales dites hormono-dépendantes (sein, endomètre, ovaire, prostate).

Les Antilles françaises présentent des taux d'incidence et de mortalité par cancers, toutes localisations confondues, inférieurs à ceux estimés en France métropolitaine [8]. C'est également le cas pour les cancers hormono-dépendants, à l'exception notable de la prostate. Le cancer de la prostate est la pathologie tumorale la plus fréquente aux Antilles, avec une incidence approximativement double de celle observée en France métropolitaine [9]. Cette sur-incidence n'est pas surprenante dans la mesure où il est bien connu que les populations dont les origines remontent à l'Afrique subsaharienne présentent, plus que tout autre groupe ethnogéographique, un risque élevé de développer la maladie [9].

## L'étude Karuprostate

Tenant compte des propriétés toxicologiques du chlordécone évoquées ci-dessus ainsi que de la fréquence élevée du cancer de la prostate aux Antilles, la question relative à une éventuelle association entre exposition au chlordécone et cancer de la prostate a été posée en 2003. Une étude cas-témoins (étude Karuprostate) a été menée en Guadeloupe pour identifier les facteurs de risque environnementaux et génétiques de survenue du cancer de la prostate. L'un des objectifs spécifiques a été consacré au rôle de l'exposition au chlordécone et les résultats ont été publiés en juin 2010 [10], le lecteur peut s'y référer pour en consulter la méthodologie détaillée.

Brièvement, 709 cas incidents de cancer de la prostate ont été comparés à 723 hommes sans la maladie (groupe témoin). Les cas, dont le diagnostic a été confirmé par examen histologique, ont été inclus successivement au cours de la période 2004-2007. Les patients provenaient des centres médicaux publics et privés de la Guadeloupe où sont diagnostiqués plus de 75% des cas incidents. Les témoins, stratifiés sur l'âge des cas, ont été recrutés au cours de la même période parmi un échantillon représentatif de l'ensemble des assurés sociaux du département, sans distinction de catégorie sociale, convoqué annuellement au Centre d'examen de santé de la Guadeloupe. Chaque témoin devait présenter un toucher rectal strictement normal et une concentration plasmatique en PSA en dessous du 75<sup>ème</sup> percentile de sa distribution, en fonction de l'âge, chez une population de référence de descendance africaine sans cancer de la prostate. Pour chaque participant, des informations ont été recueillies, portant sur leurs caractéristiques socio-démographiques, anthropométriques et professionnelles, leur parcours résidentiel depuis la naissance, leur style de vie et leurs antécédents médicaux personnels et familiaux. L'exposition au chlordécone a été estimée par son dosage dans le sang avec une limite de détection analytique (LD) de 0,25  $\mu\text{g/L}$ . Les sujets ont été classés en fonction de la répartition de la concentration plasmatique en chlordécone chez les témoins. Le groupe de référence a été constitué par ceux ayant des valeurs égales ou en dessous de la LD. Les individus ayant des valeurs supérieures à la LD ont été classés en trois terciles. Sous l'hypothèse d'une exposition constante au cours du temps, un indicateur d'exposition cumulé a été construit en multipliant la concentration plasmatique en chlordécone par le nombre d'années de résidence aux Antilles depuis 1973 (date de l'introduction du chlordécone) jusqu'à la date du prélèvement sanguin. Cet indicateur n'a été appliqué qu'aux sujets ayant une concentration plasmatique en chlordécone supérieure à la LD. Les sujets ont été classés en quartiles en fonction de la répartition du score chez les témoins, le premier quartile constituant le groupe de référence.

Des polymorphismes fonctionnels (rs3829125 et rs17134592) du gène de la chlordécone réductase (AKR1C4), enzyme hépatique intervenant dans l'élimination du chlordécone, ont été typés. Tenant compte de la faible fréquence des allèles variants dans la population d'étude (4%), le risque a été calculé pour les sujets présentant des concentrations en chlordécone au dessus de LD, en utilisant

comme groupe de référence les sujets avec des concentrations en chlordécone en dessous de la LD.

La mesure de l'association entre l'exposition au chlordécone et la probabilité de survenue de la maladie a été réalisée par le calcul de l'odds ratio (OR) et de son intervalle de confiance à 95% (IC95%) à l'aide d'une régression logistique. Cette procédure a permis la prise en compte de facteurs de confusion et d'interaction.

## Principales conclusions

Le chlordécone a été dosé chez 623 cas de cancer de la prostate et 671 témoins (chez qui un prélèvement de sang a été obtenu et le dosage du chlordécone réalisé avec succès). Les principales caractéristiques des cas et des témoins sont présentées sur le tableau 1. Le chlordécone a été détecté chez ~69% des cas et ~67% des témoins. La concentration plasmatique médiane en chlordécone était de 0,44  $\mu\text{g/L}$  chez les cas et de 0,40  $\mu\text{g/L}$  chez les témoins.

Une relation linéaire dose-effet positive et significative a été trouvée entre l'exposition au chlordécone, estimée par sa concentration plasmatique, et le risque de survenue d'un cancer de la prostate. Un risque significativement augmenté de survenue de la maladie apparaît lorsque les concentrations en chlordécone dépassent ~1  $\mu\text{g/L}$  (tableau 2).

En employant l'indicateur cumulé d'exposition, une relation linéaire dose-effet positive et significative a été trouvée entre le score d'exposition et le risque de survenue d'un cancer de la prostate. Un risque significativement augmenté de survenue de la maladie est apparu pour les sujets situés dans le quatrième quartile par rapport au premier quartile (tableau 3).

Le risque n'apparaît pas distribué de manière homogène parmi les individus. Il est significativement augmenté pour la classe la plus élevée d'exposition, parmi ceux ayant déclaré des antécédents familiaux au premier degré (père, frères) de cancer de la prostate (p d'interaction < 0,001) (tableau 4) ou parmi ceux ayant résidé temporairement (plus d'un an) dans un pays occidental/industrialisé avant la survenue de la maladie (p d'interaction < 0,001) (tableau 5). En stratifiant sur les deux facteurs précités, seul les sujets déclarant simultanément une histoire positive d'antécédents familiaux au premier degré de cancer de la prostate et une résidence temporaire dans un pays occidental présentent un risque significativement augmenté de développer la maladie (OR : 4,94 ; IC95% : 1,15-21,23).

Bien que non significatif, le risque apparaît fortement augmenté chez les sujets porteurs d'allèles variants des polymorphismes fonctionnels de la chlordécone réductase (OR : 5,2 ; IC95% : 0,8-33,3).

## Interprétation

L'exposition au chlordécone chez l'adulte, estimée par la concentration plasmatique de la molécule, est associée à un risque accru de survenue d'un cancer de la prostate. L'augmentation du risque est significative lorsque les concentrations plasmatiques mesurées atteignent ou dépassent la valeur de 1  $\mu\text{g/L}$ . Cela concerne, approximativement, un homme sur 5 dans la population témoin.

L'interaction avec les antécédents familiaux de cancer de la prostate pourrait être expliquée par

Tableau 1 Caractéristiques générales des cas et des témoins, étude Karuprostate, Guadeloupe (France) / Table 1 Baseline characteristics of cases and controls, Karuprostate Study, Guadeloupe (French West Indies)

Caractéristiques	Cas de cancers de la prostate N=623	Témoins N=671	p *
Âge, années (médiane ; intervalle interquartile)	66,2 ; 11,0	60,6 ; 13,1	< 0,01
Origine caribéenne, %			< 0,01
Guadeloupe ou Martinique	96,5	91,4	
Haïti ou Dominique	3,5	8,6	
Scolarité, %			0,03
Baccalauréat ou supérieur	13,3	10,7	
Secondaire	25,4	31,9	
Primaire	61,4	57,4	
Indice de masse corporelle, %			0,49
Normal (<25)	44,0	47,0	
Surpoids (25-29,9)	44,3	41,0	
Obésité (>30)	11,7	12,0	
Rapport tour de taille/tour de hanche >0,95, %	45,4	30,1	< 0,01
Consommation actuelle ou passée d'alcool, %	86,8	82,9	0,05
Consommation actuelle ou passée de tabac, %	38,3	37,1	0,69
Antécédents d'infections du tractus urogénital, %	16,1	17,2	0,65
Diabète de type 2, %	18,1	12,3	< 0,01
Infections virales, %	23,5	24,1	0,66
Antécédents de diagnostic individuel précoce de cancer de la prostate, %	50,7	13,4	< 0,01
Antécédents familiaux au 1 <sup>er</sup> degré de cancer de la prostate, %	24,4	10,2	< 0,01
Activité professionnelle dans la culture bananière, %	11,9	10,0	0,27
Résidence antérieure dans un pays occidental supérieure à 1 an, %	29,9	23,9	0,02
Durée de résidence dans un pays occidental, années (médiane ; intervalle interquartile)	15,1 ; 19,3	13,2 ; 18,3	0,04
Durée de résidence aux Antilles depuis 1973 (médiane ; étendue interquartile)	32,8 ; 2,3	32,7 ; 3,3	0,43

\* Test de Mann-Whitney (variables continues) et test du Chi 2 (variables catégorielles)

Tableau 2 Concentration plasmatique en chlordécone et risque de cancer de la prostate, étude Karuprostate, Guadeloupe (France) / Table 2 Plasma chlordécone concentration and risk of prostate cancer, Karuprostate Study, Guadeloupe (French West Indies)

Concentration plasmatique en chlordécone (µg/L)	Cas de cancers de la prostate	Témoins	OR ajusté [IC95%] *
≤ 0,25 (Limite de détection)	195	223	1
> 0,25-0,47	128	150	1,11 [0,75-1,65]
> 0,47-0,96	139	149	1,22 [0,82-1,83]
> 0,96	161	149	1,77 [1,21-2,58]

P de tendance : 0,002

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

Tableau 3 Indice cumulé d'exposition au chlordécone et risque de survenue de cancer la prostate\*, étude Karuprostate, Guadeloupe (France) / Table 3 Cumulative chlordécone exposure index and risk of prostate cancer, Karuprostate Study, Guadeloupe (French West Indies)

Indice cumulé d'exposition (µg/L × nombre d'années)	Cas de cancers de la prostate	Témoins	OR ajusté [IC95%]**
1 <sup>er</sup> quartile	88	112	1
2 <sup>ème</sup> quartile	101	112	1,06 [0,62-1,82]
3 <sup>ème</sup> quartile	101	112	1,23 [0,72-2,11]
4 <sup>ème</sup> quartile	134	112	1,73 [1,04-2,88]

P de tendance : 0,004

\* Analyse ne portant que sur les individus ayant des concentrations plasmatiques en chlordécone au-dessus de la limite de détection.  
\*\* Ajusté à l'âge, la concentration plasmatique en lipides, au rapport tour de taille/tour de hanche et aux antécédents de diagnostic individuel et précoce de cancer de la prostate.

la présence de facteurs de susceptibilité génétiques communs à la maladie et à la sensibilité à l'exposition au chlordécone, mais aussi par des facteurs de risque environnementaux de la maladie par-

tagés par les membres d'une même famille. Une telle interaction avec des agents chimiques à déjà été rapportée dans la littérature [11]. L'interaction avec la résidence dans un pays occidental est plus

surprenante. Pour ceux qui ont migré temporairement (~27%), tenant compte de l'âge médian au départ (20 ans) et au retour (34 ans), la majorité est retournée aux Antilles avant la fin des années 1970. Autrement dit, la période « d'exposition » à une résidence dans un pays occidental a précédé celle au chlordécone. Interpréter une telle interaction est délicat et on ne peut à ce stade que soulever des hypothèses. Parmi elles, on peut évoquer l'influence d'expositions environnementales acquises lors de la période de migration telles que la co-exposition à d'autres polluants chimiques suspectés de favoriser la survenue de la maladie. C'est le cas des polluants persistants organochlorés (PPO) autres que le chlordécone, dont l'intensité de l'exposition est plus élevée dans les pays occidentaux qu'aux Antilles [5], et qui pourraient agir en synergie avec le chlordécone. Une autre hypothèse est à mettre en relation avec les modifications des comportements alimentaires des populations antillaises qui ont migré temporairement dans un pays industrialisé (essentiellement la France hexagonale). D'une alimentation traditionnelle, riche en poissons, fruits et légumes racines à faible index glycémique, les populations migrantes se sont vues confrontées à une alimentation de type « occidentale ». Certains aspects de cette alimentation, à forte teneur en graisses animales et en laitages, ont été associés à un risque accru de survenue de cancer de la prostate. L'adoption d'un tel régime à risque, rappelons-le au cours d'une période de migration moyenne de 15 ans, peut avoir perduré au retour aux Antilles. Dans ces conditions, des interactions entre des polluants organiques et des modes alimentaires à risque pourraient prendre place sur la base de processus métaboliques communs ou synergiques.

L'interaction avec les polymorphismes fonctionnels de la chlordécone réductase est expliquée par une différence dans la capacité de métabolisation du chlordécone. Les allèles variants expriment une enzyme caractérisée par une plus faible activité catalytique et une plus lente élimination de la molécule de l'organisme comparé à l'enzyme exprimée par les allèles sauvages [12].

## Association ou causalité ?

L'exposition au chlordécone apparaît être un facteur de risque associé à une probabilité plus élevée de survenue d'un cancer de la prostate. Cette notion d'association, strictement statistique, n'est pas synonyme de causalité. Pour autant il n'est pas interdit, dans le cadre des études épidémiologiques, d'organiser les faits empiriques et de leur donner du sens afin d'évaluer la relation de causalité étiologique. Une telle approche relève davantage du jugement que de la démonstration.

Les études de type cas-témoin sont de nature rétrospective et peuvent être affectées de nombreux biais, difficiles à exclure totalement même en prenant de multiples précautions. Cependant, les procédures de sélection des cas et des témoins employées dans l'étude Karuprostate, couplées au taux élevé de participation (> à 95%), tout comme celles utilisées pour classer les sujets en fonction de la présence ou absence de la maladie, devraient avoir minimisé les biais de sélection et de classement. Concernant l'estimation de l'exposition, la concentration plasmatique en chlordécone est



**Tableau 4** Concentration plasmatique en chlordécone et interaction avec les antécédents familiaux de cancer de la prostate\*, étude Karuprostate, Guadeloupe (France) / **Table 4** Plasma chlordécone concentration and interaction with family history of prostate cancer, Karuprostate Study, Guadeloupe (French West Indies)

Concentration plasmatique en chlordécone (µg/L)	Sans antécédents familiaux			Avec antécédents familiaux		
	Cas de cancers de la prostate	Témoins	OR ajusté [IC95%]**	Cas de cancers de la prostate	Témoins	OR ajusté [IC95%]**
≤ 0,25 (Limite de détection)	116	161	1	45	26	1
> 0,25-0,47	78	111	1,35 [0,85-2,26]	26	19	0,97 [0,33-2,83]
> 0,47-0,96	81	115	1,13 [0,66-1,95]	34	8	3,22 [1,03-10,05]
> 0,96	68	123	1,27 [0,76-2,13]	45	14	3,00 [1,12-8,07]
P de tendance : NS			P de tendance : 0,03			

\* Analyse ne portant que sur les individus ayant des concentrations plasmatiques en chlordécone au-dessus de la limite de détection.  
 \*\* Ajusté à l'âge, la concentration plasmatique en lipides, au rapport tour de taille/tour de hanche et aux antécédents de diagnostic individuel et précoce de cancer de la prostate.

**Tableau 5** Concentration plasmatique en chlordécone et interaction avec une résidence antérieure dans un pays occidental\*, étude Karuprostate, Guadeloupe (France) / **Table 5** Plasma chlordécone concentration and interaction with past residence in western countries, Karuprostate Study, Guadeloupe (French West Indies)

Concentration plasmatique en chlordécone (µg/L)	Sans résidence antérieure			Avec résidence antérieure		
	Cas de cancers de la prostate	Témoins	OR ajusté [IC95%]**	Cas de cancers de la prostate	Témoins	OR ajusté [IC95%]**
≤ 0,25 (Limite de détection)	137	165	1	58	56	1
> 0,25-0,47	87	116	1,09 [0,68-1,74]	41	34	1,15 [0,53-2,48]
> 0,47-0,96	103	110	1,12 [0,69-1,82]	36	39	1,33 [0,62-2,86]
> 0,96	110	118	1,53 [0,98-2,39]	51	31	2,71 [1,26-5,83]
P de tendance : NS			P de tendance : 0,005			

\* Analyse ne portant que sur les individus ayant des concentrations plasmatiques en chlordécone au-dessus de la limite de détection.  
 \*\* Ajusté à l'âge, la concentration plasmatique en lipides, au rapport tour de taille/tour de hanche et aux antécédents de diagnostic individuel et précoce de cancer de la prostate.

connue pour être un bon reflet de la charge corporelle à un moment donné. Mais cette mesure reflète-t-elle correctement l'exposition passée ? Le chlordécone est un polluant persistant dans l'organisme avec des durées de demi-vie variables en fonction de l'organe ou tissu considéré. Dans le sang, cette demi-vie a été estimée à ~6 mois lorsque l'exposition externe cesse totalement. La mise en évidence, dès 1975, de sols contaminés et destinés à des cultures alimentaires susceptibles d'accumuler la molécule [13], suggère que la population générale a pu être contaminée depuis cette période. L'utilisation légale du chlordécone a été interrompue définitivement en 1993, mais la pollution de sols – site primaire de stockage de la molécule à l'origine de la contamination de la chaîne trophique – s'est maintenue jusqu'à nos jours. Les premières mesures visant à réduire l'exposition de la population ont été prises en 1999 et concernaient les eaux de consommation. Ces mesures, bien qu'indispensables, sont de portée limitée dans la mesure où l'on considère que les eaux de consommation ne contribuent que faiblement (~10%) à la charge corporelle pour un polluant environnemental. Les mesures initiées en 2003 (appliquées progressivement dans les années suivantes) et visant à limiter la vente de certaines denrées alimentaires cultivées sur des sols pollués, ont sûrement eu des effets plus conséquents. Mais compte tenu de la période de réalisation de l'étude Karuprostate (2004-2007), les effets de ces mesures n'ont pu être encore que

relativement modestes. En conséquence, il est vraisemblable que les concentrations plasmatiques en chlordécone mesurées chez les participants reflètent en moyenne leur exposition au cours des 30 dernières années.

Finalement, de nombreux facteurs de confusion ont été considérés (entre autres âge, lieu de naissance, lieux de résidence, caractéristiques anthropométriques, niveau de scolarité, métiers exercés, usage professionnel ou non professionnel de pesticides, antécédents familiaux de cancer, antécédents médicaux et chirurgicaux personnels, consommation de tabac et alcool), limitant autant que possible des erreurs dans l'estimation des mesures des associations. Les PPO sont connus pour être fréquemment corrélés lorsqu'ils sont mesurés dans une matrice biologique. Les mesures faites jusqu'à ce jour dans des matrices humaines (sang, lait, graisse abdominale) aux Antilles montrent que le chlordécone n'est pas corrélé à d'autres organochlorés (DDT, DDE, isomères du HCH, PCBs), alors que ces derniers le sont entre eux [5]. Cela est aisément expliqué par les modalités de transports plasmatiques et les tissus d'accumulation, qui diffèrent entre le chlordécone et les autres PPO. Il est donc peu probable que l'association chlordécone-cancer de la prostate soit confondue par d'autres PPO.

Tout en tenant compte des limites exprimées, quels arguments plaident en faveur de la causalité ?

a) Bien que les associations retrouvées soient statistiquement significatives, leur amplitude reste

modeste. Cela est néanmoins attendu pour des expositions environnementales et n'exclut pas pour autant un lien de causalité.

b) La présence d'un gradient biologique (dose-réponse) entre l'intensité de l'exposition, quel que soit l'indicateur d'exposition utilisé ou les facteurs d'interaction identifiés, confère une cohérence interne à l'étude.

c) Il est admis qu'un délai préalable d'exposition, de l'ordre de plusieurs décennies, est nécessaire pour qu'un agent environnemental puisse générer une pathologie tumorale chez l'Homme. Ce critère est rempli dans le cas présent, où la durée d'exposition médiane a été de 30 ans.

d) Des études portant sur des espèces animales variées, *in vivo* ou *in vitro*, montrent que le chlordécone agit comme agoniste des récepteurs  $\alpha$  et comme antagoniste des récepteurs  $\beta$  des œstrogènes. Leur stimulation favorise la prolifération cellulaire (récepteur  $\alpha$ ) ou l'inhibe (récepteur  $\beta$ ). L'interaction du chlordécone avec ces deux récepteurs exprimés dans la prostate humaine pourrait résulter dans une balance globale favorisant la prolifération cellulaire, laquelle, couplée aux propriétés de la molécule en tant que promoteur tumoral, favoriserait le développement d'une tumeur. Ces éléments confèrent donc une plausibilité biologique aux associations observées.

e) L'augmentation de risque retrouvée chez les porteurs d'allèles variants de la chlordécone réductase est cohérente avec la réduction de la capacité de métabolisation et élimination du chlordécone associée à l'enzyme exprimée par ces variants.

La reproductibilité est une condition nécessaire à la démarche scientifique. L'étude Karuprostate est la seule à ce jour à avoir testé l'hypothèse d'un lien entre l'exposition au chlordécone et le risque de survenue d'une pathologie tumorale chez l'Homme au moyen d'une approche épidémiologique. À l'exception de la population (restreinte) résidant à Hopewell aux États-Unis, seules les populations résidant aux Antilles semblent à ce jour avoir été contaminées par cette molécule. Cela rend donc difficile la réalisation d'études similaires dans d'autres régions ou populations du monde afin d'estimer la reproductibilité des associations observées. Toutefois, une étude est en cours de préparation en Martinique (Madiprostate).

## Conclusion

Tout en gardant à l'esprit les limites intrinsèques d'une étude cas-témoin et la non-reproductibilité de la présente étude, les résultats et conclusions apportent quelques éléments en faveur d'une association causale entre exposition au chlordécone et survenue d'un cancer de la prostate. Sans pour autant apporter de preuves formelles, ce que rarement une étude épidémiologique peut fournir, les conclusions de l'étude Karuprostate doivent inciter les autorités sanitaires à prendre toutes les mesures utiles destinées à protéger les populations, en particulier celle de la réduction des expositions.

## Remerciements

Nous remercions A. Giusti, MH. Delacroix-Maillard, J.P. Thomé, S. Cordier, B. Jégou ainsi que C. Broquere, M. Louvet et le personnel des Services d'urologie du CHU de Guadeloupe et de la Clinique Saint-Pierre de Basse-Terre, du Centre d'examen de santé Sainte-Geneviève et des laboratoires d'analyses médicales de la Guadeloupe.

## Références

- [1] Faron O, Kueberuwa S, Smith L, DeRosa C. ATSDR evaluation of health effects of chemicals. II. Mirex and chlordécone: health effects, toxicokinetics, human exposure, and environmental fate. *Toxicol Ind Health*. 1995;11(6):1-203.
- [2] Guzelian PS. The clinical toxicology of chlordécone as an example of toxicological risk assessment for man. *Toxicol Lett*. 1992;(64-65):589-96.
- [3] Afssa. Actualisation de l'exposition alimentaire au chlordécone de la population antillaise. Évaluation de l'impact de mesures de maîtrises des risques. Maisons-Alfort : Agence française de sécurité sanitaire des aliments; 2007. 79 p.
- [4] Multigner L, Kadhel P, Huc-Terki F, Thome JP, Janky E, Auger J. Exposure to chlordécone and male fertility in Guadeloupe (French West Indies). *Epidemiology*. 2006;17(6):S372.
- [5] Kadhel P. Pesticides aux Antilles. Impact sur la fonction de reproduction. Thèse de doctorat d'Université en Sciences de la vie. Université des Antilles et de la Guyane, Guadeloupe, 2008.
- [6] Guldner L, Multigner L, Héraud F, Monfort C, Thomé JP, Giusti A, et al. Pesticide exposure of pregnant women in Guadeloupe: ability of a food frequency questionnaire to estimate blood concentration of chlordécone. *Environ Res*. 2010;110(2):146-51.
- [7] Multigner L, Cordier S, Kadhel P, Huc-Terki F, Blanchet P, Bataille H, et al. Pollution par le chlordécone aux Antilles. Quel impact sur la santé de la population ? *Env Risques Santé*. 2007;6:405-7.
- [8] Dossier « Cancers », site Internet de l'Institut de veille sanitaire. Disponible à : <http://www.invs.sante.fr/surveillance/cancers>
- [9] Brureau L, Multigner L, Wallois A, Verhoest G, Ndong JR, Fofana M, et al. Prostate cancer in Guadeloupe (French West Indies): incidence, mortality and clinico-pathological features. *Bull Cancer*. 2009;96(2):165-70.
- [10] Multigner L, Ndong JR, Giusti A, Romana M, Delacroix-Maillard H, Cordier S, et al. Chlordécone exposure and risk of prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(21):3457-62.
- [11] Ndong JR, Blanchet P, Multigner L. Pesticides and prostate cancer: epidemiological data. *Bull Cancer*. 2009;96(2):171-80.
- [12] Kume T, Iwasa H, Shiraishi H, Yokoi T, Nagashima K, Otsuka M, et al. Characterization of a novel variant (S145C/L311V) of 3alpha-hydroxysteroid/dihydrodiol dehydrogenase in human liver. *Pharmacogenetics*. 1999;9(6):763-71.
- [13] Snegaroff J. Organochlorinated insecticide residues in the grounds and the rivers of the bananière area of Guadeloupe. *Phytiat Phytopharm*. 1977;26:251-68.

# Pesticides organochlorés et cancers : apports des études épidémiologiques à l'évaluation et la gestion des risques sanitaires aux Antilles

Philippe Quénel, Martine Ledrans (martine.ledrans@ars.sante.fr)

Cellule de l'Institut de veille sanitaire en région Antilles-Guyane, Fort-de-France, France

## Résumé / Abstract

Le chlordécone, insecticide organochloré autrefois utilisé dans les bananeraies, contamine les sols, les eaux et certaines ressources alimentaires végétales et animales en Guadeloupe et en Martinique. Classé cancérigène possible chez l'Homme, il est également considéré comme perturbateur endocrinien en raison de ses propriétés anti-œstrogéniques. Il pourrait donc augmenter le risque de cancers hormono-dépendants, tels que le cancer de la prostate et certains cancers gynécologiques. La Martinique et la Guadeloupe enregistrent des incidences de cancers de la prostate parmi les plus élevés au monde, équivalentes à celles observées au sein d'autres populations d'origine africaine. Deux études ont été menées localement sur le lien entre exposition aux organochlorés et cancers. La première, étude écologique géographique en Martinique, a permis d'écarter l'hypothèse d'une sur-incidence de cancers en population générale dans la zone historique de culture de la banane. La seconde, étude cas-témoins des déterminants des cancers de la prostate en Guadeloupe, montre une relation entre exposition au chlordécone et survenue du cancer de la prostate. Ces derniers résultats contribuent à l'établissement de la causalité entre exposition au chlordécone et cancer de la prostate, justifient les programmes de réduction de l'exposition déjà mis en œuvre, incitent à les renforcer et à poursuivre les travaux épidémiologiques sur la question.

## Mots clés / Keywords

Organochlorés, cancer, Antilles, chlordécone / Organochlorine, cancer, French West Indies, chlordécone

## Introduction

Plusieurs méta-analyses rapportent un risque accru pour les agriculteurs de développer certaines tumeurs telles que les cancers des lèvres, de la prostate, du cerveau, de l'estomac et les cancers hématologiques [1]. Plus spécifiquement, l'étude de la relation entre l'exposition aux pesticides et la survenue de cancers a fait l'objet de nombreux travaux scientifiques rapportés dans la littérature internationale. Si leurs résultats parfois contradictoires ne permettent pas d'établir formellement ces liens, ils conduisent à une forte suspicion quant au rôle de certains pesticides dans le développement de pathologies cancéreuses. Ainsi, les pesticides organochlorés (POC), en raison des perturbations

endocriniennes qu'ils peuvent entraîner, ont été suspectés dans la survenue de cancers hormono-dépendants [2]. Le rôle de ces xénobiotiques est ainsi évoqué dans la survenue du cancer de la prostate [3;4] et une récente étude a apporté des éléments en faveur d'une relation entre cancer de la prostate et exposition aux organochlorés [5].

Le chlordécone, POC ayant été largement utilisé dans les bananeraies, est présent dans les sols, les eaux et certaines ressources alimentaires végétales et animales en Guadeloupe et en Martinique. C'est l'exposition professionnelle et environnementale liée à la fabrication du Kepone® (produit phytosanitaire ayant le chlordécone pour substance active) dans une usine de Virginie (Hopewell, États-Unis) qui a initialement suscité les recherches sur

les dangers et les risques liés à cette substance. Les ouvriers contaminés à Hopewell ont présenté une hépatomégalie, mais les examens pratiqués alors n'ont pas révélé de lésions cancéreuses ; l'exploration des autres organes était par ailleurs négative [6;7]. Cependant, les études menées à l'époque pré-sentaient de nombreuses limites liées, d'une part, au faible nombre de sujets inclus et, d'autre part, au fait qu'aucune étude à distance de l'exposition n'a été menée pour évaluer la survenue éventuelle de cancers chez les travailleurs de l'usine. Des études menées en 1976 et 1979 ont montré le rôle cancérigène hépatique du chlordécone chez la souris et le rat [8;9]. Selon une étude menée en 1989, il agirait en tant que promoteur et ne serait pas génotoxique [10]. Aucune autre information n'étant disponible chez

## Organochlorine pesticides and cancer: contribution of epidemiological studies in health risk assessment and management in the French West Indies

*The insecticide chlordécone was used extensively in the French West Indies banana plantations causing pollution of soils and fresh, coastal waters, and contamination of the food chain. Due to its estrogenic properties, it may increase hormone dependant cancers risk such as prostate cancer and some gynaecological cancers. In the French West Indies population, prostate cancer incidence ranges among the highest in the world, similar to what is observed in others populations of African origin in developed countries. Two studies were conducted in the French West Indies addressing the association between organochlorine pesticides and prostate cancer. The conclusions of the first one, an ecological geographical study, contributed to rule out the hypothesis of a cancer epidemic in the historical banana area in Martinique. The second, a case-control study about prostate cancer determinants, showed a relationship between chlordécone exposure and cancer prostate. These results contribute to establish the causality of this relation, justify the control measures implemented, encourage their reinforcement, and to further epidemiological studies on this issue.*