

CHLORDÉCONE : UN PERTURBATEUR ENDOCRINIEN EMBLÉMATIQUE AFFECTANT LES ANTILLES FRANÇAISES

// CHLORDECONE: AN EMBLEMATIC ENDOCRINE DISRUPTOR AFFECTING THE FRENCH WEST INDIES

Luc Multigner¹ (luc.multigner@inserm.fr), Florence Rouget¹, Nathalie Costet¹, Christine Monfort¹, Pascal Blanchet^{1,2}, Philippe Kadhel^{1,2}, Henri Bataille³, Sylvaine Cordier¹

¹ Inserm U1085-Irset, Rennes, France

² CHU de Pointe-à-Pitre-Abymes, Pointe-à-Pitre, Guadeloupe, France

³ CHU de la Martinique, Fort-de-France, Martinique, France

Soumis le 16.11.2017 // Date of submission: 11.16.2017

Résumé // Abstract

Le chlordécone est un insecticide organochloré utilisé intensivement aux Antilles françaises de 1973 à 1993 pour lutter contre le charançon du bananier. Du fait de la pollution rémanente des sols et de la contamination de la chaîne alimentaire, la population est actuellement toujours exposée au chlordécone. Des études épidémiologiques ont récemment montré que l'exposition environnementale au chlordécone est associée à la survenue d'événements de santé indésirables. De par ses caractéristiques hormonales bien définies, le chlordécone est considéré comme un perturbateur endocrinien. Ses propriétés œstrogéniques et progestagéniques pourraient expliquer en partie les effets indésirables observés.

Chlordecone is a persistent organochlorine insecticide intensively used in the French West Indies from 1973 to 1993 to control the banana root borer. Because of the long-term contamination of soils and food chain, the population is currently exposed to chlordecone. Epidemiological studies have recently shown that the environmental exposure to chlordecone is associated with the occurrence of adverse health events. Chlordecone is considered as an endocrine disruptor because of its well-defined hormonal characteristics. Its estrogen-like and progestin-like properties may explain at least partially the observed unwanted effects.

Mots-clés : Antilles françaises, Chlordécone, Exposition, Perturbateur endocrinien

// **Keywords:** French West Indies, Chlordecone, Exposure, Endocrine disruptor

Introduction

Les Antilles françaises subissent une pollution permanente de l'environnement par le chlordécone¹. Il s'agit d'un insecticide organochloré, employé de 1973 à 1993 en Guadeloupe et en Martinique pour lutter contre le charançon du bananier. Ses propriétés physico-chimiques lui confèrent une grande stabilité et sont à l'origine de sa persistance dans l'environnement. La pollution de sols, de la flore et de la faune sauvage par le chlordécone aux Antilles a été documentée pour la première fois peu de temps après son introduction en 1973^{2,3}. Mais ce n'est qu'à partir de 1999 qu'on a constaté l'extension de cette pollution aux eaux destinées à la consommation humaine et à diverses denrées alimentaires locales, végétales et animales, terrestres et aquatiques¹. La population est également concernée, comme cela a été confirmé par des études d'imprégnation, l'exposition ayant lieu aujourd'hui principalement par la consommation d'aliments contaminés¹.

La contamination des populations antillaises par cet insecticide a suscité de nombreux questionnements sur ses éventuelles conséquences sanitaires. Des études expérimentales chez l'animal⁴ et des observations chez des ouvriers de l'usine de fabrication à Hopewell (État de Virginie, États-Unis)^{5,6},

contaminés à des doses élevées, ont clairement montré des propriétés neurotoxiques et reprotoxiques. D'autres études chez l'animal ont montré que le chlordécone traverse la barrière placentaire et que l'exposition des femelles gestantes porte atteinte au développement pré et post-natal, notamment sur le plan neurologique moteur et comportemental⁷⁻¹⁰. L'exposition chronique, vie entière et à des doses élevées, est à l'origine de tumeurs hépatiques chez le rongeur¹¹, justifiant ainsi son classement par le Centre international de recherche sur le cancer comme agent cancérigène possible pour l'Homme. Si le chlordécone n'a pas été identifié comme génotoxique ou mutagène dans les modèles expérimentaux utilisés à ce jour, sa capacité à agir en tant que promoteur tumoral a cependant été bien établie¹². Le chlordécone présente une particularité toxicologique supplémentaire, qui est de potentialiser les effets hépatiques induits par des agents hépatotoxiques. Chez les rongeurs, l'exposition au chlordécone à des doses non toxiques potentialise les effets hépatotoxiques (nécrose et fibrose hépatique) induits par le tétrachlorure de carbone^{13,14}.

Le ou les mécanismes biologiques conduisant aux manifestations toxiques du chlordécone sont encore mal compris. Cependant, de nombreux modes d'actions ont été décrits. Le chlordécone

présente une capacité indéniable à inhiber de nombreuses enzymes (ATPases) cérébrales et cardiaques, tout comme celle à interagir avec de multiples neurotransmetteurs (noradrénaline, dopamine, GABA...), ce qui pourrait expliquer en partie la survenue des troubles neurologiques⁴. De même, ses propriétés hormonales de type œstrogénique et progestagénique, clairement établies dès la fin des années 1970 *in vivo* et *in vitro*¹⁵⁻¹⁹, pourraient être impliquées dans la survenue d'atteintes de la reproduction et du développement. De ce fait, depuis la diffusion en 1991 de l'expression « perturbateur endocrinien », le chlordécone a été logiquement inclus dans cette catégorie de substances.

L'objectif de cet article est de faire le point sur les principaux résultats acquis provenant d'études épidémiologiques destinées à identifier les risques sanitaires associés à l'exposition au chlordécone aux Antilles. Tout en assumant que l'approche épidémiologique n'est pas de nature à identifier des modes et/ou mécanismes d'actions, la vraisemblance biologique des associations sera discutée avec un regard particulier concernant les propriétés hormonales de la molécule.

Fertilité masculine

Une étude transversale réalisée en Guadeloupe entre 1999 et 2011 parmi des hommes salariés, dont la moitié dans le secteur agricole de la banane, a permis d'étudier la relation entre l'exposition au chlordécone et leur fertilité^{20,21}. Aucune association n'a été observée entre les concentrations plasmatiques en chlordécone et les paramètres du sperme (volume séminal, nombre, mobilité et morphologie des spermatozoïdes) ni avec le délai nécessaire à concevoir le dernier de leurs enfants nés vivants. Ces résultats ne sont pas surprenants compte tenu du niveau d'exposition constaté (<0,1 mg/L de sang), bien en dessous du seuil (>1 mg/L de sang) à partir duquel des atteintes spermatiques ont été rapportées chez les ouvriers de l'usine de fabrication du chlordécone à Hopewell⁶. Par ailleurs, quand bien même les participants eussent été fortement exposés dans le passé (la plupart des salariés du secteur bananier participant à cette étude ont été en contact professionnel avec le chlordécone avant 1993), la réversibilité des atteintes spermatiques après arrêt de l'exposition pourrait expliquer l'absence d'associations⁶. Les propriétés œstrogéniques du chlordécone ont été suggérées pour expliquer son action directe au niveau testiculaire sur les cellules de Sertoli (cellules qui assurent un rôle nourricier et protecteur pour le spermatozoïde en maturation) mais aussi indirecte au niveau de l'hypophyse en réduisant la sécrétion de l'hormone lutéinisante (dont l'une des fonctions est de stimuler la production de testostérone par les cellules testiculaires de Leydig)²².

Grossesse

Une cohorte mère-enfant (Timoun) a été mise en place en Guadeloupe pour étudier l'impact des expositions au chlordécone sur le déroulement et les pathologies

associées à la grossesse ainsi que sur le développement pré et post-natal des enfants. De 2004 à 2007, 1 068 femmes ont été incluses au cours de leur 3^e trimestre de grossesse. L'exposition maternelle au chlordécone a été estimée par son dosage dans le sang prélevé à l'occasion de l'accouchement.

Aucune association n'a été retrouvée entre l'exposition maternelle au chlordécone et le risque de survenue de diabète gestationnel ou de prééclampsie²³. Par contre, une association inverse a été observée avec le risque d'hypertension gestationnelle²³. Cette association négative pourrait être expliquée par un effet hypotensif du chlordécone en lien avec sa capacité à interagir avec le système nerveux sympathique²⁴ et/ou avec la progestérone^{16,18,19}, bien connus pour leur influence sur le tonus vasculaire.

L'exposition maternelle au chlordécone a été retrouvée positivement associée, et de manière significative, à un risque accru de prématurité (accouchement avant la 37^e semaine d'aménorrhée) ainsi qu'à une réduction de la durée de la grossesse²⁵. Ces associations ont été observées quel que soit le mode d'entrée au travail d'accouchement, spontané ou induit. La parturition est déclenchée par le raccourcissement et la dilatation du col de l'utérus, associés aux contractions utérines. La progestérone joue un rôle clé dans le maintien de la grossesse, et le traitement des femmes enceintes avec des antagonistes des récepteurs de la progestérone induit le travail à n'importe quel stade de la grossesse²⁶. Le chlordécone se lie aux récepteurs nucléaires et membranaires^{16,18,19} de la progestérone et stimule également leur synthèse¹⁶, un processus médié à son tour par les œstrogènes. Ces données suggèrent que la diminution de la durée de gestation en lien avec l'exposition au chlordécone pourraient être reliée aux propriétés œstrogéniques et/ou progestagéniques de la molécule.

Développement psychomoteur

Tenant compte des effets neurologiques, comportementaux et moteurs observés lors d'une exposition prénatale mais aussi périnatale au chlordécone chez l'animal de laboratoire, une attention particulière a été portée à ces aspects chez les nourrissons issus de la cohorte Timoun. À l'âge de 7 mois, l'exposition prénatale au chlordécone (estimée par son dosage dans le sang de cordon) a été retrouvée associée de manière significative à une réduction du score de préférence visuelle pour la nouveauté ainsi qu'à un plus faible score sur l'échelle du développement de la motricité fine²⁷. À ce même âge, l'exposition post-natale, estimée par la consommation de denrées alimentaires contaminées, a été retrouvée associée (à la limite de la signification statistique) à une réduction de la vitesse d'acquisition de la mémoire visuelle et à une réduction de la préférence visuelle pour la nouveauté²⁷. Chez ces enfants et à l'âge de 18 mois, l'exposition prénatale au chlordécone (sang du cordon) a également été retrouvée associée de manière significative à une réduction du score estimant la motricité fine²⁸. Une analyse stratifiée par sexe a montré que cette association était restreinte

aux enfants de sexe masculin. Il est à noter que, aussi bien à l'âge de 7 mois qu'à l'âge de 18 mois, l'exposition post-natale au chlordécone *via* l'allaitement (estimée par le dosage du chlordécone dans le lait maternel) n'est apparue associée à aucun des aspects du développement évalués^{27,28}. Les associations observées (préférences visuelles, motricité fine) à 7 et 18 mois sont à rapprocher à l'appauvrissement de la mémoire à court terme et aux tremblements d'intention constatés chez les ouvriers exposés professionnellement au chlordécone à Hopewell^{5,6}. Ces effets pourraient être expliqués par la capacité du chlordécone à inhiber des ATPases cérébrales et à interagir avec la capture, sécrétion ou transport de divers neurotransmetteurs^{4,24}. Par ailleurs, le fait que l'association à des moins bons scores de motricité fine à 18 mois soit restreinte aux enfants de sexe masculin est compatible avec les propriétés hormonales œstrogéniques du chlordécone et cohérent avec certains effets différentiels en fonction du sexe constatés au cours du développement dans des études expérimentales chez l'animal de laboratoire²⁹.

Fonction thyroïdienne

Bien que le chlordécone ne soit pas connu à ce jour pour affecter le système thyroïdien, l'exposition prénatale au chlordécone a été retrouvée associée à une augmentation de la concentration circulante en hormone thyroïdienne (TSH, produite par l'hypophyse et régulant la sécrétion des hormones thyroïdiennes) chez le nourrisson à l'âge de 3 mois³⁰. Les concentrations en TSH ont été retrouvées associées positivement avec les scores de motricité à l'âge de 18 mois ; cependant, la prise en compte de la TSH dans les modèles statistiques ne modifie pas l'association négative entre l'exposition prénatale au chlordécone et les scores de motricité fine à l'âge de 18 mois. Cela semble indiquer que la TSH n'intervient pas dans la voie causale reliant l'exposition prénatale au chlordécone aux moins bons scores de motricité fine. L'exposition postnatale au chlordécone (estimée par la mesure de sa concentration dans le lait chez les mères allaitantes à 3 mois) apparaît, en revanche, associée à une diminution des fractions libres (biologiquement actives) des hormones thyroïdiennes triiodothyronine (fT3) chez les deux sexes, thyroxine (fT4) uniquement chez les filles³⁰. Ni la fT3 ni la fT4 ne sont associées aux scores de motricité fine à l'âge de 18 mois. Ces observations suggèrent que les expositions périnatales au chlordécone pourraient impacter l'axe thyroïdien, sans que nous en connaissions actuellement les conséquences éventuelles.

Développement staturo-pondéral

L'exposition prénatale au chlordécone (mesurée dans le sang du cordon) n'apparaît pas associée à une modification du poids de l'enfant à la naissance³¹. Cependant, une diminution du poids de naissance, selon une relation dose-effet non monotone en U, a été observée chez les enfants dont la mère

présentait un gain de poids gestationnel élevé ou bien excessif selon les critères de l'*Institute of Medicine*³². L'exposition au chlordécone chez l'animal adulte de laboratoire induit une déplétion des réserves en graisses corporelles non expliquée par une diminution de l'apport calorique alimentaire³³. Les œstrogènes ainsi que la progestérone jouent un rôle majeur dans la redistribution des lipides au cours de la grossesse³⁴. Il est donc possible que les propriétés œstrogéniques et progestagéniques du chlordécone interviennent dans les interactions observées entre poids de l'enfant et le gain de poids des mères au cours de la grossesse.

Lors du suivi des enfants dès leur naissance et jusqu'à l'âge de 18 mois, l'exposition prénatale au chlordécone (sang de cordon) a été retrouvée associée à un indice de masse corporelle (IMC) plus élevé chez les garçons uniquement à l'âge de 3 mois, alors que chez les filles une association similaire a été constatée à 7 et 18 mois³⁵. Tant chez les filles que chez les garçons, l'augmentation de l'IMC est expliquée principalement par une réduction de la taille. Inversement, l'exposition post-natale, qu'elle soit estimée par la concentration en chlordécone dans le lait à 3 mois ou par l'estimation de l'apport journalier en chlordécone dans l'alimentation, est associée à un IMC plus faible, expliqué par une réduction de la taille et du poids³⁰. Malheureusement, les effectifs restreints n'ont pas permis d'effectuer une analyse différentielle par sexe.

On ignore par quels mécanismes biologiques le chlordécone pourrait affecter les caractéristiques staturo-pondérales de l'enfant. Étant donné que les modifications de l'IMC (dans le sens d'une augmentation) en lien avec l'exposition prénatale sont reliées à une diminution de la taille davantage qu'à l'augmentation du poids, il est possible d'évoquer ici encore les propriétés œstrogéniques du chlordécone de par le rôle des œstrogènes sur la croissance osseuse³⁶. Pour ce qui concerne la diminution de l'IMC en lien avec l'exposition postnatale au chlordécone, il est important de noter que l'apport calorique dans le régime alimentaire de l'enfant, qui n'a pu être pris en compte dans cette étude, pourrait constituer un facteur important de confusion. En effet, les principaux aliments contaminés et contributeurs à l'exposition au chlordécone chez les nourrissons et jeunes enfants sont des produits locaux, tels que des légumes racines à faible index glycémique et des poissons³⁷ ; il se pourrait donc que ce type d'alimentation (tout comme l'allaitement prolongé jusqu'à 3 mois) puisse entraîner un moindre apport calorique comparativement à une alimentation transformée, plus calorique et non contaminée par le chlordécone.

Cancer de la prostate

En raison du caractère cancérigène et des propriétés hormonales du chlordécone, une attention particulière a été portée sur son implication éventuelle dans la survenue du cancer de la prostate, une pathologie hormonodépendante et dont l'incidence est

particulièrement élevée aux Antilles, en lien avec les origines subsahariennes de la population. Une étude de type cas-témoins en population générale a été réalisée en Guadeloupe (Karuprostate) au cours de la période 2004-2007. Elle a comparé 709 cas incidents de cancer de la prostate à 723 témoins³⁸. Une association positive significative a été retrouvée entre l'exposition au chlordécone, estimée par la mesure de sa concentration plasmatique, et le risque de survenue d'un cancer de la prostate. Une association similaire, également significative, a été observée en utilisant un indicateur cumulé d'exposition au chlordécone (intégrant la mesure de sa concentration plasmatique et la durée de résidence aux Antilles depuis 1973, date d'introduction du chlordécone dans ces territoires)³⁸. Ces associations ne sont pas modifiées par la prise en compte d'autres polluants persistants tels que le DDE (principal métabolite du DDT) et les polychlorobiphényles³⁹.

Bien que la croissance de la prostate saine et tumorale soit sous la dépendance des hormones androgènes, il est maintenant reconnu que les œstrogènes ont également un rôle majeur dans la survenue du cancer de la prostate⁴⁰. Les propriétés œstrogéniques du chlordécone ont été bien établies *in vivo* et *in vitro*¹⁵⁻¹⁸. Il agit comme agoniste des récepteurs α des œstrogènes (ER α) mais aussi comme antagoniste des récepteurs β (ER β)^{41,42}. La stimulation des ER α favorise la prolifération cellulaire, l'inflammation et la transformation tumorale, alors que celle des ER β inhibe ces processus⁴³. Ces récepteurs étant présents dans la prostate humaine, leur liaison au chlordécone pourrait ainsi résulter en une balance globale facilitant la prolifération cellulaire, laquelle, couplée aux propriétés de la molécule en tant que promoteur tumoral, favoriserait le développement tumoral. De plus, le chlordécone *via* sa liaison à ER α favorise *in vitro* et *in vivo* l'angiogenèse⁴⁴, une étape critique dans le processus de la promotion tumorale. Le chlordécone possède également la capacité de se fixer au récepteur œstrogénique membranaire GPR30⁴⁵ et d'activer cette voie de signalisation non-génomique impliquée par ailleurs dans la progression du cancer de la prostate⁴⁰.

Discussion

Le chlordécone est une molécule qui présente des caractéristiques hormonales indéniables (et bien documentées) de par sa capacité à induire expérimentalement *in vivo* des effets directement imputables aux œstrogènes et, *in vitro*, à se fixer à divers récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone en les activant ou les inhibant. De ce fait, il est considéré comme étant un perturbateur endocrinien.

Cependant, la catégorisation d'une substance en tant que perturbateur endocrinien, quelle que soit la déclinaison sémantique de cette expression, est loin d'être suffisante pour attribuer à un mode d'action hormonal la responsabilité de la survenue d'un effet néfaste pour la santé, quand bien même l'exposition de la substance serait associée à un tel effet. Il faut garder à l'esprit

que les hormones, et en particulier les stéroïdiennes, ont des effets pléiotropiques de par leur implication dans de nombreuses, pour ne pas dire toutes les fonctions physiologiques. Pour autant, la présence d'un mode d'action hormonal n'implique pas une atteinte de ces fonctions et leur engagement systématique dans un processus physiopathologique conduisant à un effet néfaste. Qui plus est, d'autres modes d'actions peuvent être impliqués ; c'est le cas notamment avec le chlordécone, de par sa capacité à interagir avec la signalisation neuronale au niveau central ou périphérique.

C'est donc au cas par cas, en tenant compte de l'état des connaissances et de son évolution, qu'un jugement de vraisemblance reliant un mode d'action à un effet néfaste peut être apporté. Ainsi, par exemple, on peut avancer comme hypothèse raisonnable que les propriétés du chlordécone puissent être impliquées de très près dans le risque accru de prématurité en raison du rôle majeur des œstrogènes, et surtout de la progestérone, dans la parturition. Pour ce qui est du développement psychomoteur du nourrisson, il ne fait aucun doute que les œstrogènes jouent un rôle critique dans la plasticité cérébrale. À cet égard, il est légitime d'évoquer les propriétés œstrogéniques du chlordécone. Pour autant, on ne peut exclure sa capacité à interagir avec la signalisation neuronale elle-même. Finalement, en considérant les propriétés cancérogènes, œstrogéniques et proangiogéniques du chlordécone, on dispose de plusieurs éléments conférant une certaine plausibilité biologique aux associations observées en lien avec la survenue du cancer de la prostate. Toutefois, la complexité et la connaissance imparfaite des mécanismes biologiques mis en jeu dans le processus conduisant au cancer doivent nous imposer une certaine prudence avant de conclure définitivement sur le ou les modes d'action du chlordécone.

Dans l'état actuel des connaissances, les modes d'actions susceptibles d'expliquer les effets sanitaires observés en lien avec les expositions environnementales au chlordécone sont résumés dans le tableau ci-après. Toutefois, on ne peut anticiper la découverte de nouveaux modes d'action biologique du chlordécone grâce à des avancées de la recherche expérimentale. Même en ne tenant compte que des modes d'actions déjà identifiés, l'éventail des conséquences sanitaires potentielles entraînées par la pollution environnementale aux Antilles est encore loin d'avoir été exploré. Parmi les études épidémiologiques précédemment citées, certaines se poursuivent actuellement. C'est le cas de la cohorte Timoun, où les données obtenues lors du suivi à l'âge de 7 ans des enfants nés de la cohorte, notamment sur le plan du développement staturo-pondéral, sexuel, neurocomportemental et cardio-métabolique, sont en cours d'exploitation. Le suivi des enfants à l'âge de la puberté (11-13 ans), notamment sur le plan staturo-pondéral et sexuel, est en cours de mise en place. Le rôle potentialisateur éventuel du chlordécone sur l'évolution des hépatites chroniques actives (induites par des agents hépatotoxiques tels que l'alcool ou les virus des hépatites B et C) a fait l'objet d'une étude épidémiologique dont les données obtenues sont

Modes d'actions susceptibles d'expliquer les principales associations observées en lien avec les expositions environnementales au chlordécone

Fonctions ou pathologies étudiées	Associations observées	Modes d'actions possibles
Hommes		
Fertilité masculine	Absence d'association avec les paramètres du sperme [20]	–
Cancer de la prostate	Augmentation du risque de survenue [38]	Propriétés hormonales œstrogéniques
Femmes enceintes		
Diabète gestationnel	Absence d'association avec le risque de survenue [23]	–
Prééclampsie	Absence d'association avec le risque de survenue [23]	
Hypertension gestationnelle	Diminution du risque de survenue [23]	Propriétés hormonales progestagéniques. Interaction avec le système nerveux sympathique
Prématurité	Augmentation du risque de survenue [25]	Propriétés hormonales œstrogéniques et progestagéniques
Nourrissons*		
Hormones thyroïdiennes à 3 mois	Augmentation de la TSH circulante [30]	Inconnu
Vitesse d'acquisition de la mémoire visuelle à 7 mois	Diminution du score [27]	Propriétés hormonales œstrogéniques. Inhibition des ATPases cérébrales. Interaction avec les neurotransmetteurs.
Motricité fine à 7 et 18 mois	Diminution du score [27,28]	
Poids de naissance	Diminution du poids de naissance si gain de poids gestationnel élevé ou excessif [31]	Propriétés hormonales œstrogéniques et progestagéniques.
Croissance staturo-pondérale	Augmentation de l'IMC chez les garçons à 3 mois et chez les filles à 7 et 18 mois [35]	Propriétés hormonales œstrogéniques

* Exposition prénatale au chlordécone.

en cours d'analyse statistique. D'autres études ont été initiées et en cours de réalisation, notamment la reconstitution d'une cohorte historique de travailleurs du secteur bananier, en Guadeloupe et en Martinique, exposés professionnellement au chlordécone de 1973 et 1993. L'objectif de cette cohorte est de comparer les causes de décès, notamment par cancer, entre cette population et la population générale. Finalement, de nouvelles études sont en cours de mise en place et sont destinées à estimer le risque de récurrence du cancer de la prostate après traitement ainsi que les risques de survenue du cancer du sein et de myélome multiple en lien avec les expositions au chlordécone.

Conclusion

Les populations des Antilles françaises sont confrontées à une situation de pollution environnementale majeure à un perturbateur endocrinien emblématique, dont les propriétés hormonales ont été bien établies il y a près de 40 ans. De telles propriétés peuvent expliquer certains des risques sanitaires mis en évidence dans les travaux épidémiologiques menés à ce jour. Les connaissances acquises, tout comme celles qui interviendront à l'avenir, devraient contribuer à une meilleure appréciation des dangers et des risques des polluants environnementaux en général et de ceux qualifiés de perturbateurs endocriniens en particulier. ■

Références

[1] Numéro thématique – Chlordécone aux Antilles : bilan actualisé des risques sanitaires. Bull Epidémiol Hebd. 2011; (3-4-5):21-48. <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications->

et-outils/BEH-Bulletin-epidemiologique-hebdomadaire/Archives/2011/BEH-n-03-05-2011

[2] Snegaroff J. Organochlorinated insecticide residues in the grounds and the rivers of the banian area of Guadeloupe. *Phytiat Phytopharm.* 1997;(26):251-68.

[3] Kermarrec A. Niveau de la contamination des chaînes biologiques en Guadeloupe : pesticides et métaux lourds, 1979-1980. Paris: Inra, 1980. 155 p.

[4] Faroon O, Kueberuwa S, Smith L, De Rosa 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.

[5] Cannon SB, Veazey Jr JM, Jackson RS, Burse VW, Hayes C, Straub WE, *et al.* Epidemic kepone poisoning in chemical workers. *Am J Epidemiol.* 1978;107(6):529-37.

[6] Cohn WJ, Boylan JJ, Blanke RV, Fariss MW, Howell JR, Guzelian PS. Treatment of chlordécone (Kepone) toxicity with cholestyramine. Results of a controlled clinical trial. *N Engl J Med.* 1978;298(5):243-8.

[7] Mactutus CF, Unger KL, Tilson HA. Neonatal chlordécone exposure impairs early learning and memory in the rat on a multiple measure passive avoidance task. *Neurotoxicology.* 1982;3(2):27-44.

[8] Mactutus CF, Tilson HA. Neonatal chlordécone exposure impairs early learning and retention of active avoidance in the rat. *Neurobehav Toxicol Teratol.* 1984;6(1):75-83.

[9] Mactutus CF, Unger KL, Tilson HA. Evaluation of neonatal chlordécone neurotoxicity during early development: Initial characterization. *Neurobehav Toxicol Teratol.* 1984;6(1):67-73.

[10] Mactutus CF, Tilson HA. Evaluation of long-term consequences in behavioral and/or neural function following neonatal chlordécone exposure. *Teratology.* 1985;31(2):177-86.

[11] Reuber MD. The carcinogenicity of kepone. *J Environ Pathol Toxicol.* 1979;2(3):671-86.

- [12] Sirica AE, Wilkerson CS, Wu LL, Fitzgerald R, Blanke RV, Guzelian PS. Evaluation of chlordecone in a two-stage model of hepatocarcinogenesis: A significant sex difference in the hepatocellular carcinoma incidence. *Carcinogenesis*. 1989;10(6):1047-54.
- [13] Curtis LR, Williams WL, Mehendale HM. Potentiation of the hepatotoxicity of carbon tetrachloride following preexposure to chlordecone (Kepone) in the male rat. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1979;51(2):283-93.
- [14] Tabet E, Genet V, Tiaho F, Lucas-Clerc C, Gelu-Simeon M, Piquet-Pellorce C, *et al*. Chlordecone potentiates hepatic fibrosis in chronic liver injury induced by carbon tetrachloride in mice. *Toxicol Lett*. 2016;255:1-10.
- [15] Palmiter RD, Mulvihill ER. Estrogenic activity of the insecticide Kepone on the chicken oviduct. *Science*. 1978;201(4353):356-8.
- [16] Hammond B, Katzenellenbogen BS, Krauthammer N, McConnell J. Estrogenic activity of the insecticide chlordecone (Kepone) and interaction with uterine estrogen receptors. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1979;76(12):6641-5.
- [17] Eroschenko VP. Estrogenic activity of the insecticide chlordecone in the reproductive tract of birds and mammals. *J Toxicol Environ Health*. 1981;8(5-6):731-42.
- [18] Vonier PM, Crain DA, McLachlan JA, Guillette LJ Jr, Arnold SF. Interaction of environmental chemicals with the estrogen and progesterone receptors from the oviduct of the American alligator. *Environ Health Perspect*. 1996;104(12):1318-22.
- [19] Das S, Thomas P. Pesticides interfere with the non-genomic action of progesterone on meiotic maturation by binding to its plasma membrane receptors on fish oocytes. *Endocrinology*. 1999;140(4):1953-6.
- [20] Multigner L, Kadhel P, Huc-Terki F, Thome JP, Janky E, Auger J. Exposure to chlordecone and male fertility in Guadeloupe (French West Indies). *Epidemiology*. 2006;17(7):6, S372.
- [21] Multigner L, Kadhel P, Pascal M, Huc-Terki F, Kercret H, Massart C, Janky E, Auger J, Jégou B. Parallel assessment of male reproductive function in workers and wild rats exposed to pesticides in banana plantations in Guadeloupe. *Environ Health*. 2008;7:40.
- [22] McCall RD, Eroschenko VP. Ultrastructural abnormalities in the germinal epithelium of adult quail testes following insecticide chlordecone exposure. *Toxicology*. 1988;48(2):177-89.
- [23] Saunders L, Kadhel P, Costet N, Rouget F, Monfort C, Thomé JP, *et al*. Hypertensive disorders of pregnancy and gestational diabetes mellitus among French Caribbean women chronically exposed to chlordecone. *Environ Int*. 2014;68:171-6.
- [24] Tilson HA, Hong JS, Gerhart JM, Walsh TJ. Animal models in neurotoxicology: The neurobehavioral effects of chlordecone (Kepone). In: Thompson T, Dews PB, Barrett JE, editors. *Neurobehavioral pharmacology*. Hillsdale: Lawrence Erlbaum Assoc. 1987;8: 249-73.
- [25] Kadhel P, Monfort C, Costet N, Rouget F, Thomé JP, Multigner L, *et al*. Chlordecone exposure, length of gestation, and risk of preterm birth. *Am J Epidemiol*. 2014;179(5):536-44.
- [26] Chwalisz K, Garfield RE. Antiprogestins in the induction of labor. *Ann NY Acad Sci*. 1994;734:387-413.
- [27] Dallaire R, Muckle G, Rouget F, Kadhel P, Bataille H, Guldner L, *et al*. Cognitive, visual, and motor development of 7-month-old Guadeloupean infants exposed to chlordecone. *Environ Res*. 2012;118:79-85.
- [28] Boucher O, Simard MN, Muckle G, Rouget F, Kadhel P, Bataille H, *et al*. Exposure to an organochlorine pesticide (chlordecone) and development of 18-month-old infants. *Neurotoxicology*. 2013;35:162-8.
- [29] Cooper JR, Vodick MJ, Gordon JH. Effects of perinatal Kepone exposure on sexual differentiation of the rat brain. *Neurotoxicology*. 1985;6(1):183-90.
- [30] Cordier S, Bouquet E, Warembourg C, Massart C, Rouget F, Kadhel P, *et al*. Perinatal exposure to chlordecone, thyroid hormone status and neurodevelopment in infants: The Timoun cohort study in Guadeloupe (French West Indies). *Environ Res*. 2015;138:271-8.
- [31] Hervé D, Costet N, Kadhel P, Rouget F, Monfort C, Thomé JP, *et al*. Prenatal exposure to chlordecone, gestational weight gain, and birth weight in a Guadeloupean birth cohort. *Environ Res*. 2016;151:436-444.
- [32] Rasmussen KM, Catalano PM, Yaktine AL. New guidelines for weight gain during pregnancy: What obstetrician/gynecologists should know. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2009;21(6):521-6.
- [33] Klingensmith JS, Mehendale HM. Chlordecone-induced fat depletion in the male rat. *J Toxicol Environ Health*. 1982;10(1):121-9.
- [34] Brown LM, Clegg DJ. 2010. Central effects of estradiol in the regulation of food intake, body weight, and adiposity. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2010;122(1-3):65-73.
- [35] Costet N, Pelé F, Comets E, Rouget F, Monfort C, Bodeau-Livinec F, *et al*. Perinatal exposure to chlordecone and infant growth. *Environ Res*. 2015;142:123-34.
- [36] Lee PA, Witchel SF. The influence of estrogen on growth. *Curr Opin Pediatr*. 1997;9(4):431-6.
- [37] Seurin S, Rouget F, Reninger JC, Gillot N, Loynet C, Cordier S, *et al*. Dietary exposure of 18-month-old Guadeloupean toddlers to chlordecone. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2012;63(3):471-9.
- [38] Multigner L, Ndong JR, Giusti A, Romana M, Delacroix-Maillard H, Cordier S, *et al*. Chlordecone exposure and risk of prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(21):3457-62.
- [39] Emeville E, Giusti A, Coumoul X, Thomé JP, Blanchet P, Multigner L. Associations of plasma concentrations of dichlorodiphenyldichloroethylene and polychlorinated biphenyls with prostate cancer: A case-control study in Guadeloupe (French West Indies). *Environ Health Perspect*. 2015;123(4):317-23.
- [40] Bonkhoff H. Estrogen receptor signaling in prostate cancer: Implications for carcinogenesis and tumor progression. *Prostate*. 2018;78(1):2-10.
- [41] Kuiper GG, Lemmen JG, Carlsson B, Corton JC, Safe SH, van der Saag PT, *et al*. Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor beta. *Endocrinology*. 1998;139(10):4252-63.
- [42] Lemaire G, Mnif W, Mauvais P, Balaguer P, Rahmani R. Activation of alpha- and beta-estrogen receptors by persistent pesticides in reporter cell lines. *Life Sci*. 2006;79(12):1160-9.
- [43] Ellem SJ, Risbridger GP. The dual, opposing roles of estrogen in the prostate. *Ann NY Acad Sci*. 2009;1155:174-86.
- [44] Clere N, Lauret E, Malthiery Y, Andriantsitohaina R, Faure S. Estrogen receptor alpha as a key target of organochlorines to promote angiogenesis. *Angiogenesis*. 2012;15(4):745-60.
- [45] Thomas P, Dong J. Binding and activation of the seven-transmembrane estrogen receptor GPR30 by environmental estrogens: A potential novel mechanism of endocrine disruption. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2006;102(1-5):175-9.

Citer cet article

Multigner L, Rouget F, Costet N, Monfort C, Blanchet P, Kadhel P, *et al*. Chlordécone : un perturbateur endocrinien emblématique affectant les Antilles françaises. *Bull Epidémiol Hebd*. 2018;(22-23):480-5. http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2018/22-23/2018_22-23_4.html