LIEN ENTRE EXPOSITION À LA CHLORDÉCONE ET CANCER DE LA PROSTATE DANS LE CONTEXTE DES ANTILLES : CONSORTIUM DE RECHERCHE CHLOECAPA

S. ANGELI-AGUITON[1], M. FERDINAND[2], G. FROMONT-HANKARD[3], C. JOACHIM-CONTARET[4], F. MENEGAUX[5]

[1] CNRS-EHESS U8560, [2] CNRS-Dauphine U170, [3] Inserm UMR U1069, Service d'anatomie et cytologie pathologiques, CHRU de Tours, [4] CHU de Martinique, UF1441 Registre des cancers de la Martinique, Pôle de Cancérologie Hématologie Urologie, Fort-de-France, France, [5] Inserm U1018, CESP (Centre de recherche en Epidémiologie et Santé des Populations), équipe « Exposome et Hérédité », Université Paris-Saclay, UVSQ

Projet de recherche financé par l'INCa

OBJECTIFS

L'objectif général du projet est d'aller plus loin dans la compréhension du rôle du chlordécone (CD) dans le risque de cancer de la prostate (CaP) ainsi que sa perception et ses conséquences sociales aux Antilles. Ce projet s'appuiera sur 4 Work Packages (WP) interdépendants.

WP1 – DONNÉES ET ÉTUDES EXISTANTES

Que disent les données historiques sur le CaP et la CD ?

DATA MANAGEMENT

- Décrire et comparer les **taux standardisés d'incidence** selon le niveau de risque
- Décrire et comparer les **taux standardisés de mortalité** selon le niveau de risque
- Identifier les **facteurs pronostiques** de survie globale et de survie nette selon le niveau de risque

DONNEES DE SURVEILLANCE

- Comparer les données existantes aux autres pays disposant de registres populationnels de cancers, dans les régions avec une exposition connue aux pesticides, en **France, dans la Caraïbe et dans le monde**

CARTOGRAPHIE

- Créer des indicateurs d'exposition pour la modélisation statistique en routine *(intégrant les données cliniques, socio-démographiques)*

PÉRIODE 2010-2019 ANALYSÉE

WP2 – ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE

Que dit l'épidémiologie analytique du lien CD et CaP ?

Mise en place d'une nouvelle étude de type cas-témoin en Martinique

Objectif principal : Etudier le rôle de l'exposition au CD dans la survenue du CaP, notamment les cancers agressifs, en tenant compte des facteurs de risque connus et suspectés, y compris d'autres polluants

Population : Au total, 1200 hommes avec cancer de la prostate et 2400 témoins (1200 hommes avec des PSA élevés et une biopsie négative et 1200 hommes avec des PSA normaux) seront inclus.

Recueil de données : les 3600 hommes seront interrogés en face-à-face : questionnaire détaillé sur les facteurs de risque connus et suspectés et exposition au CD (exposition alimentaire, historique professionnel et résidentiel), mesures anthropométriques, prélèvements sanguins (dosage chlordéconémie).

Calendrier des principales étapes

2022
- Rédaction du protocole de l'étude
- Démarches réglementaires : CPP et Cnil

2023
- Recrutement de 6 infirmier(e)s de recherche clinique en soutien des investigateurs pour recueillir les consentements et réaliser les interviews
- Début des inclusions au 2ème trimestre 2023
- Dosages sanguins des polluants

2024

2025

2026
- Analyses statistiques
- Premiers résultats

LIEN ENTRE CHLORDECONE ET CANCER DE PROSTATE ?

WP4 – ETUDES PRECLINIQUES ET TRANSLATIONNELLES

Que dit la biologie de la cellule ?

OBJECTIFS

Identifier si des taux de CD identiques à ceux retrouvés *in vivo* chez l'homme

Peuvent induire dans des lignées prostatiques et des cultures organotypiques

- Une diminution de la sécrétion du PSA (gène cible du RA)
- Des modifications de la prolifération, apoptose, migration
- Des modifications épigénétiques et de la composition lipidique
- Une signature moléculaire CD dépendante

Rechercher si certains gènes candidats de cette CD signature sont différentiellement exprimés *in vivo* chez l'homme en fonction de l'exposition au CD

Perspectives

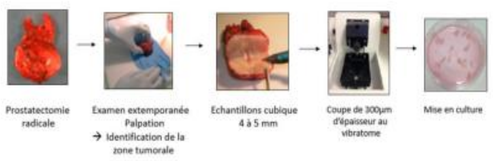
- Identifier les mécanismes par lesquels ces modifications surviennent
- Cibler certaines modifications CD induites

MATERIEL

Lignées prostatiques(ATCC)

- Non tumorale: RWPE-1 (RA+)
- Tumorales: LNCaP (RO+, RA+, PXR+), PC3-AR (RO+, RA+), 22RV1 (RO+, RA+, PXR+), MDA-PCa-2b (origine Africaine, RA+)

Cultures organotypiques



METHODES

Conditions de culture: +/- CD (différentes concentrations) seul et avec autres POPs

Analyses : RNA seq, expression protéique, modifications épigénétiques, lipidomique, migration cellulaire

Validation de la signature moléculaire associée au CD

500 patients CaP WP2 (BP): IHC sur TMAs → Corrélation/taux CD

WP3 – PERSPECTIVE DE SCIENCES SOCIALES

Que dit la population sur les environnements contaminés par des pesticides tels que le CD et des pathologies induites telles que le CaP ?

	Niveau individuel	Actions collectives	Niveau institutionnel
Axe 1. Expérience d'un environnement contaminé	Comment la contamination affecte la vie des habitant.e.s ?	Quelles mobilisations collectives rendent visibles le problème ?	Comment les institutions prennent-elles en charge la contamination de l'environnement ?
Axe 2. Expérience de la santé environnementale	Quels sont les expériences des patient.e.s souffrant de maladies liées à l'exposition aux pesticides?	Quelles mobilisations promeuvent une meilleure prise en compte de la santé environnementale ?	Comment les institutions gouvernementales et de sécurité sociale prennent-elles en charge les problèmes de sécurité environnementale ?

Axe 1. Rendre visibles les expériences de la pollution et les manières d'y faire face

Etude de cas 2.1. Vivre en terres contaminées
Ce premier volet vise à étudier par une enquête qualitative et quantitative les manières dont la pollution au CLD affecte les rapports quotidiens des Antillais à leur milieu de vie, à leur terre, à ses produits terrestres et marins aux échelles individuelles et collectives.

Etude de cas 2.2. Lutter contre la pollution
Ce second volet vise à étudier les stratégies individuelles et les modes d'organisation collectifs mis en place par les habitants afin de réduire les risques encourus par la pollution au CLD (entre autres celui du cancer de la prostate), leurs points de rencontre et d'opposition avec le mode de gestion de la pollution imposé par les autorités au travers des plans interministériels CLD.

Axe 2. Rendre visibles les maladies de santé environnementale

Etude de cas 2.1. L'épidémiologie populaire des ouvrier.e.s agricoles : Etude sociologique de la collecte de données de santé par le Collectif des ouvrier.e.s empoisonnés par les pesticides

Etude de cas 2.2. Cancer de la prostate : Identification de la façon dont la visibilité institutionnelle de la contamination au chlordécone et de ses effets sur le cancer de la prostate affecte l'expérience de la maladie.

Etude de cas 2.3. Santé reproductive : Etudier la façon dont l'exposition environnementale aux pesticides est problématisée par les femmes affectées et par la prise en charge médicale et documenter les effets d'invisibilité qui se jouent autour de certaines maladies.

RESULTATS ATTENDUS

Ce projet, dont les enjeux scientifiques et sociétaux sont majeurs, permettra de disposer d'indicateurs épidémiologiques aux Antilles, de préciser la nature du lien entre CD et CaP, d'étudier les effets du CD sur les cellules prostatiques, et enfin, de mieux comprendre les conséquences sociales et politiques de la contamination par le CD, ainsi que la perception de la maladie, de l'environnement et des soins dans ce contexte particulier.

Projet financé par l'Institut National du Cancer (INCa)

COLLOQUE SCIENTIFIQUE « Chlordécone, connaître pour agir » - du 12 au 14 décembre 2022 en Guadeloupe