

Impact des expositions au chlordécone sur le développement intra-utérin et postnatal

S. Cordier^{1,2}, P. Kadhel^{2,3}, F ; Rouget¹, C. Monfort¹, L. Guldner¹, J. Lebreton¹, E. Janky³, H. Bataille⁴, G. Muckle⁵, J. Gagnon⁵, A. Giusti⁶, JP. Thomé⁶, and L. Multigner^{1,2}

¹ Inserm U 625, Université Rennes 1, Rennes, Bretagne ;

² Inserm U 625, Pointe à Pitre, Guadeloupe ; ³ Service de Gynécologie-Obstétrique, CHU Pointe à Pitre/abymes, Pointe à Pitre, Guadeloupe ; ⁴ Service de Pédiatrie, CHU Pointe à Pitre/Abymes, Pointe à Pitre, Guadeloupe ; ⁵ CRCHUQ, Université Laval, Québec ; ⁶ CART Université de Liège, Liège, Wallonie.

Introduction

Les départements français d'Amérique, Guadeloupe et Martinique, subissent une pollution environnementale par le chlordécone, un insecticide organochloré employé par le passé dans la culture de la banane. Son usage a entraîné une pollution, toujours présente, des sols et des cours d'eaux conduisant à une contamination de certaines ressources alimentaires végétales et animales et à l'imprégnation des populations.

De nombreuses données expérimentales attestent du caractère neurotoxique et reprotoxique du chlordécone, incluant des effets sur le développement intra-utérin et postnatal (Chernoff et al, 1976 ; Mactutus et al, 1982 ; Faroon *et al*, 1995). De plus, le chlordécone est considéré comme un perturbateur endocrinien de par ses propriétés hormonales œstrogéniques bien établies (Hammond et al, 1979 ; Lemaire *et al*, 2006).

Afin d'étudier l'impact des expositions environnementales au chlordécone sur le déroulement de la grossesse et le développement de l'enfant, une cohorte prospective de femmes enceintes a été mise en place en Guadeloupe.

Méthodologie

Entre fin 2004 et début 2008, 1101 femmes en fin de grossesse (taux de participation 92,8%) ont été incluses. Leurs caractéristiques sociodémographiques, antécédents obstétricaux et habitudes de vie ont été recueillis lors d'un entretien à l'inclusion. Les informations médicales concernant le déroulement de la grossesse, de l'accouchement et l'état de santé du nouveau né ont pu être recueillies dans les

maternités pour 1074 femmes. Des prélèvements de sang maternel et de sang de cordon ont été réalisés. Un questionnaire alimentaire fréquentiel et semi-quantitatif portant sur l'alimentation pendant la grossesse a pu être administré à 857 femmes en suite de couches. Parmi les enfants nés à terme sans malformations ou retard de croissance intra-utérine et de mères n'ayant pas eu de pathologie majeure de grossesse, 267 ont été examinés à 3 mois et 238 à 7 mois. A 3 mois, les mouvements généraux de l'enfant ont été enregistrés et interprétés. A 7 mois les tests de Teller et de Fagan ont été administrés. A 3 mois, des prélèvements de sang ont concerné 227 enfants et des prélèvements de lait 165 mères allaitantes. L'exposition prénatale au chlordécone a été estimée par plusieurs indices : l'apport alimentaire ($\mu\text{g}/\text{j}$) estimé à partir des réponses au questionnaire alimentaire, les concentrations de chlordécone (ng/ml) mesurées dans le sang maternel et dans le sang du cordon. Ces deux indicateurs ont été retrouvés significativement corrélés (Guldner *et al*, 2009).

Les analyses statistiques ont compris des analyses univariés et multivariés (modèle de Cox, régression logistique, régression linéaire multiple,...).

Résultats

Les pathologies de la grossesse étaient fréquentes : 54,2% des femmes ont présenté au moins une pathologie, les plus fréquentes étant le diabète gestationnel, l'hypertension gravidique et l'asthme. Les 1074 grossesses ont donné lieu à 6 interruptions de grossesse ou mort-nés, 1042 naissances vivantes uniques et 26

naissances vivantes multiples. Quatre vingt enfants étaient atteints de malformations (incluant 2 hypospadias et 25 testicules non en place dans les bourses au moment de l'accouchement) ou anomalies (incluant les polydactylies). Parmi les naissances vivantes uniques conçues sans procréation médicalement assistée, 15,7% étaient des naissances prématurées (avant 37 semaines d'aménorrhée), 12,1% nouveau-nés présentaient un poids inférieur à 2500g et 7,9% des enfants ont été considérés comme trop petits par rapport à leur potentiel de croissance (restriction de croissance). Parmi les enfants suivis à 3 mois, 42,9% ont des mouvements généraux classés anormaux (38% modérément, 4,9% certainement), ce qui est conforme à ce qui est observé dans d'autres populations générales.

Le chlordécone a été détecté dans 62 % des prélèvements de sang maternel et 28 % des prélèvements de sang du cordon (limite de détection : 0,25 µg/l) avec des concentrations maximales observées de 19,3 et 22,9 µg/l respectivement. L'apport alimentaire journalier en chlordécone a été estimé en moyenne à 3,3 µg/j (maximum de 22,2 µg/j). Cet apport était en moyenne plus élevé en cas de résidence au début de la grossesse dans une commune possédant de sols pollués. Les principaux contributeurs de l'exposition alimentaire au chlordécone sont les poissons et crustacés (40 %), les légumes racines (30 %) et les cucurbitacées (10 %).

Parmi les accouchements n'ayant pas été déclenchés, on observe une association statistiquement significative entre les apports alimentaires en chlordécone moyens (2^{ème} tercile) et une diminution de la durée de gestation. Une tendance à une diminution de la durée de gestation est également observée en lien avec un niveau détectable de chlordécone dans le sang du cordon. De façon concordante avec ce qui a été observé pour la durée de gestation, on observe une augmentation du risque de prématurité en lien avec les apports alimentaires en chlordécone moyens (2^{ème} tercile). Aucune association n'est observée entre les indices d'exposition au chlordécone et le poids de naissance. On observe un accroissement du risque de

restriction de croissance pour un niveau intermédiaire de la concentration de chlordécone dans le sang maternel. Les résultats actuels ne suggèrent pas d'association entre l'exposition prénatale au chlordécone et le risque de malformations ou anomalies génitales chez le garçon. En ce qui concerne la distance anogénitale, la seule association statistiquement significative est observée entre une concentration moyenne de chlordécone dans le sang maternel et une augmentation de cette distance chez les filles. Aucune association significative n'est observée entre l'exposition prénatale au chlordécone et le risque de mouvements généraux anormaux à 3 mois. Par contre il existe une relation forte et positive entre la présence de chlordécone dans le sang du cordon et l'accroissement de la prise de poids et de l'index pondéral de la naissance à l'âge de 3 mois.

Discussion et conclusion

En l'état actuel des analyses effectuées, certaines associations sont suggérées entre l'exposition prénatale au chlordécone, croissance intra-utérine, paramètres du système génital et croissance de l'enfant à 3 mois. Compte-tenu des niveaux relativement faibles d'exposition, la réalisation de la totalité des déterminations de concentrations de chlordécone dans les prélèvements biologiques est une priorité pour aboutir à des conclusions plus solides et tenter une interprétation des associations trouvées. L'acquisition des données concernant les expositions au chlordécone dans les diverses matrices (sang maternel, sang du cordon et lait maternel) se poursuit tout comme les dosages d'acides gras polyinsaturés, métaux et oligo-éléments, et autres organochlorés (PCBs, DDT, DDD, DDE, α , β , γ - HCH et aldrine).

Ce travail a été soutenu par le Programme National de Recherches sur les Perturbateurs Endocriniens, le Programme de Recherches Santé – Environnement (AFSSET), l'ANR Programme de Recherches en Nutrition Humaine, la Direction Générale de la Santé, la DSDS Guadeloupe et l'InVS.

Références

- Chernoff N et al (1976). Fetal toxicity of Kepone in rats and mice. *Toxicol Appl Pharmacol*, 38, 1989-1994.
- Faroon O, Kueberuwa S, Smith L & De Rosa C (1995). ATSDR evaluation of health effects of chemicals. II. Mirex and chlordécone: health effects, toxicokinetics, human exposure, and environmental fate. *Toxicol Ind Health*, 11, 1-203.
- Guldner L, Multigner L, Héraud F, Monfort C, Pierre Thomé J, Giusti A, Kadhel P, Cordier S (2009). Pesticide exposure of pregnant women in Guadeloupe: Ability of a food frequency questionnaire to estimate blood concentration of chlordécone. *Environ Res*,
- Hammond B et al. Estrogenic activity of the insecticide chlordécone and interaction with uterine estrogen receptors. *Proc Natl Acad USA*, 76, 6641-5, 1979
- Lemaire G, Mnif W, Mauvais P, et al (2006) Activation of alpha- and beta-estrogen receptors by persistent pesticides in reporter cell lines. *Life Sci*, 79, 1160-1169
- Mactutus CF et al (1982). Neonatal chlordécone exposure impairs early learning and memory in the rat on a multiple measure passive avoidance task. *Neurotoxicology*, 3, 27-44.