

# La déchloration de la chlordécone par *In Situ Chemical Reduction* (ISCR) conduit à des dérivés présentant un potentiel pro-angiogénique diminué *in vitro* et *in vivo* sur un modèle de cancer de la prostate.

Samuel LEGEAY<sup>1</sup>, Eid ALABED ALIBRAHIM<sup>1</sup>, Pierre-André BILLAT<sup>1</sup>, Nicolas CLERE<sup>1</sup>, Sébastien BRISTEAU<sup>2</sup>, Sébastien FAURE<sup>1</sup>, Christophe MOUVET<sup>3</sup>

<sup>1</sup>MINT, UNIV Angers, INSERM 1066, CNRS 6021, Université Bretagne Loire, IRIS-IBS-CHU, 4 rue Larrey, 49100, Angers, France

<sup>2</sup>BRGM, Laboratory Division, 3 Av. Claude Guillemin, 45060, Orléans, Cedex 2, France

<sup>3</sup>BRGM, Water, Environment and Ecotechnologies Division, 3 Av. Claude Guillemin, 45060, Orléans, Cedex 2, France  
samuel.legeay@univ-angers.fr

## Résumé

La CLD possède des propriétés agonistes des récepteurs  $\alpha$  aux estrogènes (ER $\alpha$ ) lui conférant, en plus de propriétés carcinogènes, des propriétés pro-angiogéniques<sup>1-3</sup>. En effet, nous avons récemment décrit qu'une adaptation du métabolisme énergétique mitochondrial survenait au niveau endothélial lors de l'angiogenèse induite par la CLD et que la voie ER $\alpha$ /Nox2/O<sub>2</sub><sup>-</sup> mitochondriale y était impliquée<sup>4</sup>. L'angiogenèse est un processus hautement coordonné de germination de cellules endothéliales conduisant à la formation de nouveaux vaisseaux sanguins contribuant ainsi à potentialiser la croissance tumorale. Afin de réduire l'exposition des populations à la CLD, le procédé d'*In Situ Chemical Reduction* (ISCR) est proposé pour décontaminer les sols en dégradant la CLD en produits déchlorés, mono (mono-hydroCLD, CLD-1Cl) ou polydéchlorés (principalement tri-hydroCLD, CLD-3Cl, et tétra-hydroCLD, CLD-4Cl).

L'objectif de ce travail a été d'évaluer la croissance tumorale et les propriétés pro-angiogéniques de trois dérivés déchlorés en comparaison avec la CLD.

Un modèle de souris Nude xénotreffées avec des cellules tumorales humaines de la prostate (PC3) et exposées tous les jours pendant 2 mois à la CLD ou ses dérivés à deux doses (1,7 $\mu$ g/kg et 33 $\mu$ g/kg de façon à refléter une exposition aiguë ainsi qu'une exposition chronique) a permis d'évaluer à la fois la croissance tumorale et les propriétés pro-angiogéniques *in vivo*. La prolifération des PC3 a été évaluée après 24h, 48h et 72h d'exposition. Les expériences *in vitro* ont été réalisées à deux concentrations : 10<sup>-11</sup>M (concentration en CLD retrouvée dans l'eau potable<sup>5,6</sup>) et 5.10<sup>-8</sup>M (concentration plasmatique en CLD chez les personnes exposées<sup>7,8</sup>). La mesure des capillaires formés par cellules endothéliales primaires a permis d'évaluer les propriétés pro-angiogéniques *in vitro*.

Après gavage quotidien pendant 2 mois, les souris exposées à la CLD et à la CLD-1Cl aux deux doses présentent une taille de tumeur prostatique plus importante que les souris contrôle. En revanche, les traitements par CLD-3Cl et CLD-4Cl aux deux doses n'augmentent pas significativement le volume tumoral et aucune modification significative de la prolifération des PC3 n'a été observée avec ces différents traitements. L'immunomarquage du marqueur endothélial CD31 appliqué aux coupes des tumeurs révèle une augmentation de la néovascularisation tumorale pour les souris exposées à la CLD et une diminution de cette néovascularisation proportionnelle au degré de déchloration. *In vitro*, la CLD augmente significativement par rapport au contrôle (à 10<sup>-11</sup>M : 179,51 $\pm$ 13,47% et à 5.10<sup>-8</sup>M : 154,88 $\pm$ 7,37%) la longueur des capillaires formés par les cellules endothéliales. La CLD-1Cl augmente également significativement (à 10<sup>-11</sup> M : 147,68 $\pm$ 12,42% et à 5.10<sup>-8</sup> M : 145,94 $\pm$ 17,74%) la longueur des capillaires, ce qui n'est en revanche pas le cas de la CLD-3Cl et de la CLD-4Cl.

Ces résultats mettent en évidence que la déchloration par ISCR de la CLD prévient l'effet pro-angiogénique de la CLD *in vitro* et *in vivo* ainsi que la potentialisation tumorale *in vivo*. L'ISCR, à travers la production de dérivés déchlorés associés à des effets pro-angiogéniques réduits serait donc une méthode prometteuse pour la décontamination des sols contaminés par la CLD.

Références :

1. Kuiper, G. G. *et al.* Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor beta. *Endocrinology* **139**, 4252–4263 (1998).
2. 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.* **79**, 1160–1169 (2006).
3. Clere, N., Lauret, E., Malthiery, Y., Andriantsitohaina, R. & Faure, S. Estrogen receptor alpha as a key target of organochlorines to promote angiogenesis. *Angiogenesis* **15**, 745–760 (2012).
4. Alabed Alibrahim, E. *et al.* A redox-sensitive signaling pathway mediates pro-angiogenic effect of chlordecone via estrogen receptor activation. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* **97**, 83–97 (2018).
5. Badach, H., Nazimek, T., Kaminski, R. & Turski, W. Organochlorine pesticides concentration in the drinking water from regions of extensive agriculture in Poland. *Ann. Agric. Environ. Med. AAEM* **7**, 25–28 (2000).
6. Cabidoche, Y.-M. *et al.* Long-term pollution by chlordecone of tropical volcanic soils in the French West Indies: A simple leaching model accounts for current residue. *Environ. Pollut.* **157**, 1697–1705 (2009).
7. Heath, C. W. Environmental pollutants and the epidemiology of cancer. *Environ. Health Perspect.* **27**, 7–10 (1978).
8. Multigner, L. *et al.* Chlordecone exposure and risk of prostate cancer. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **28**, 3457–3462 (2010).

**Session 3 : Comprendre les impacts sur la santé humaine et protéger les populations**