

Comparaison de la toxicité cellulaire de la chlordécone et de deux de ses dérivés déchlorés formés par réduction chimique

Mouvet Christophe (1), Bristeau Sébastien (1), Nessler Fabrice (2), Lobez Frédérique (2), Akagah Bernardin (3), Legeay Samuel (4, 5), Faure Sébastien (4, 5)

⁽¹⁾ Brgm, Avenue C. Guillemin, BP 36009, 45060 Orléans Cedex 2 – c.mouvet@brgm.fr

⁽²⁾ Institut Pasteur de Lille, 1, rue du Professeur Calmette. BP 245, 59019 Lille Cedex

⁽³⁾ Alpha-Chimica, 5 rue J-B Clément, 92290 Châtenay-Malabry

⁽⁴⁾ UFR Santé, Département pharmacie, Laboratoire de pharmacologie, LUNAM Université, Angers 49045, France

⁽⁵⁾ INSERM U1063, Stress oxydant et pathologies métaboliques, LUNAM Université, Angers 49045, France.

Introduction

Aux Antilles, il est avéré que la chlordécone (CLD), insecticide organochloré, contamine les sols, les eaux douces souterraines et superficielles, les eaux marines et les organismes terrestres et aquatiques continentaux et marins (Bocquené et Franco, 2005 ; Bertrand et al., 2009 ; Coat et al., 2006 ; Jondreville et al., 2014 ; Monti et Coat, 2007). Des effets délétères sur la santé humaine tels qu'une augmentation du risque de cancers de la prostate et de naissance prématurée après exposition à la CLD ont été démontrés (Dallaire et al., 2012 ; Kadhel et al., 2014 ; Multigner et al., 2010).

La décontamination des sols permettrait de réduire les voies d'exposition à la CLD. La décontamination par voie microbiologique reste actuellement très loin d'un stade opérationnel. Les travaux menés dans le programme DEMICHLOR 2011 – 2013 piloté par l'INRA montrent que même en conditions de laboratoire optimisées la biodégradabilité de la chlordécone est limitée à quelques pourcents de la concentration initiale (Fernández-Bayo et al., 2013 ; Merlin et al., 2014).

En revanche, le potentiel de la réduction chimique (In Situ Chemical Reduction, ISCR) pour décontaminer les sols a été démontré (Mouvet et al., 2016). Ce procédé engendre une transformation de la CLD en produits dont le niveau de déchloration varie de 1 à 7. La monohydroCLD dont l'atome de chlore (Cl) en position 5a a été remplacé par un atome d'hydrogène (5a-hydroCLD) est le produit formé avec les plus fortes concentrations. De la trihydroCLD (CLD-3Cl) est également retrouvée dans les sols et eaux des sols traités par ISCR.

L'objectif de ces travaux est de comparer la toxicité de la 5a-hydroCLD et de la CLD – 3Cl par rapport à celle de la CLD. Dans une première approche prospective, la toxicité *in vitro* a été évaluée par le test de mutagenicité d'Ames, le test de génotoxicité par évaluation de l'induction de micronoyaux sur cellules TK6 (lignée lymphoblastoïde humaine) et l'effet sur l'angiogenèse de cellules endothéliales (ce test quantifie la formation de nouveaux vaisseaux sanguins qui apportent les éléments nutritifs nécessaires au développement des tumeurs).

Matériel et méthodes

Pour les tests des micronoyaux sur cellules TK6, douze concentrations allant de 1000 à 0,49 µg/mL dans le milieu de culture ont été étudiées pour la CLD, la 5a-hydroCLD et la CLD-3Cl à partir de solutions mères dans le Diméthylsulfoxyde (DMSO).

Pour le test d'Ames, la dose finale maximale de 200 µg/boîte a été obtenue par addition de 100 µL/boîte d'une solution à 2 mg/mL dans le DMSO. Des dilutions successives ont également été préparées dans le DMSO et utilisées à raison de 100 µL/boîte.

Pour l'évaluation de l'angiogenèse, des cellules endothéliales primaires de veine de cordon ombilical humain (HUVECs) ont été cultivées sur Matrigel® et exposées pendant 24h à chaque molécule à 3 concentrations : celle correspondant à une concentration en CLD susceptible d'être présente dans des eaux souterraines ou superficielles fortement contaminées (10^{-8} M = 4,9 µg/L), une concentration représentative de valeurs du sang veineux de femmes guadeloupéennes (5.10^{-9} M = 2,5 µg/L ; étude Hibiscus) et une concentration 500 fois plus faible (10^{-11} M = 4,9 ng/L).

Résultats

Aucune activité génotoxique ou mutagène n'est mise en évidence pour la CLD, la 5a-hydroCLD et la CLD-3Cl dans les 2 tests utilisés qui sont très complémentaires l'un de l'autre. La cytotoxicité de la 5a-hydroCLD est nettement plus faible que celle de la CLD, la cytotoxicité de la tri-hydroCLD étant encore nettement moindre que celle de la 5a-hydroCLD.

Un effet pro-angiogénique très significativement ($p < 0,001$) supérieur à celui du témoin est mis en évidence pour la CLD. Pour la 5a-CLD, cet effet est également supérieur au témoin mais de manière moins statistiquement significative ($p < 0,05$) que celui de la CLD. En revanche, l'effet pro-angiogénique de la CLD -3Cl n'est pas significativement plus important que celui du témoin (Fig. 1).

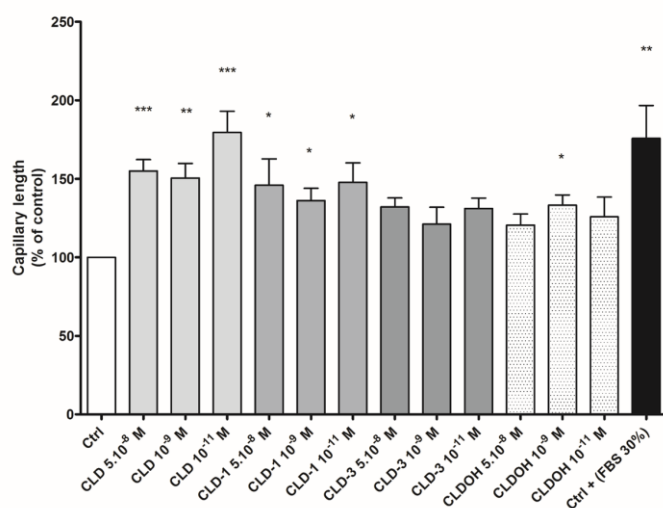


Figure 1 : Longueurs des capillaires (en % du témoin négatif, CTRL) formés dans le test de pro-angiogenèse suite à l'exposition aux diverses concentrations des molécules testées.

Conclusion

Les dérivés de la CLD en partie déchlorés formés par l'ISCR appliquée à des sols de bananeraies aux Antilles ont une toxicité *in vitro* inférieure à celle de la CLD dans les conditions expérimentales de l'étude. Des tests *in vivo* ainsi que l'évaluation de l'écotoxicité de ces dérivés doivent maintenant être réalisés afin de confirmer ces résultats encourageants.

Références

Bocquené et Franco, 2005. *Mar. Poll. Bull.* 51 (5-7), 612–619 ; Bertrand et al., 2009, <http://www.ifremer.fr/docelec/doc/2009/rapport-6896.pdf> ; Coat et al., 2006. *Aquat. Living Resour.* 19 (2), 181–187 ; Dallaire et al., 2012. *Environ. Res.*, 118, 79–85. ; Fernández-Bayo et al., 2013. *Sci. Tot. Environ.*, 395–403 ; Jondreveille et al., 2014. *Sci. Tot. Environ.*, 493, 336–341 ; Kadhel et al., 2014. *Am. J. Epidemiol.*, 179 (5), 536–544 ; Monti et Coat, 2007. *Les Cahiers du Pram*, 7, 29–33 ; Merlin et al., 2014. *Environ. Sci. Poll. Res.*, 21 (7), 4914–4927 ; Mouvet et al., 2016. Rapport Brgm 65462, sous presse ; Multigner et al., 2010. *J. Clin. Oncol.*, 28 (21), 3457–3462.

Mots-clés : chlordécone, produit de transformation déchloré, (généro)toxicité