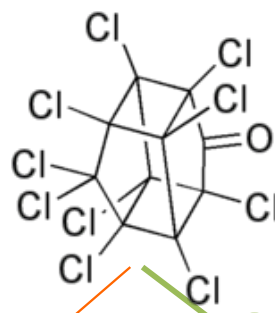


Comparaison de la croissance tumorale et de l'angiogenèse induites par trois dérivés déchlorés de la chlordécone

Samuel Legeay, Nicolas Clere, Christophe Mouvet, Sébastien Faure

Laboratoire MINT U1066 / 6021
IRIS1 – IBS – CHU
4 rue Larrey
49100 Angers, France

Introduction

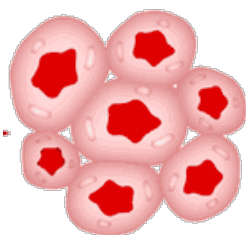


Chlordécone

(Badach et coll ; 2000)

Cancer prostate

Angiogenèse



(Multigner et coll ; 2011)

(Band et coll ; 2011)

(Xu et coll ; 2010)



Objectif : Evaluer l'effet de l'exposition à la chlordécone sur les processus angiogéniques

Plan

1 – Effets proangiogéniques de la CLD et mécanismes impliqués

2 – Evaluation de l'effet angiogénique de dérivés déchlorés de la chlordécone

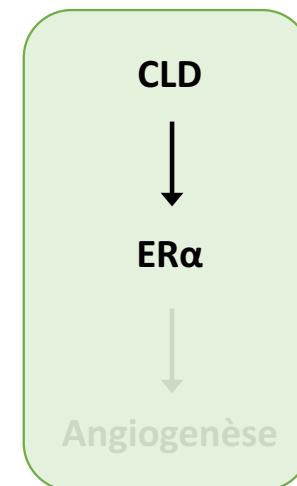
Chlordécone et ER α

La CLD peut se lier et activer le récepteur α aux estrogènes (ER α)

Lemaire G *et al.* (2006) *Life Sci*

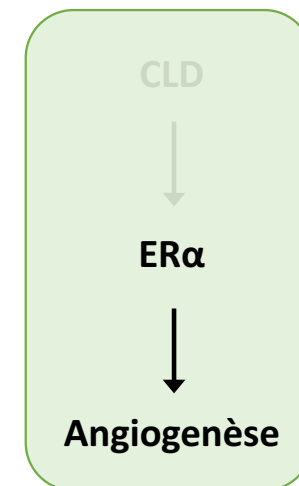
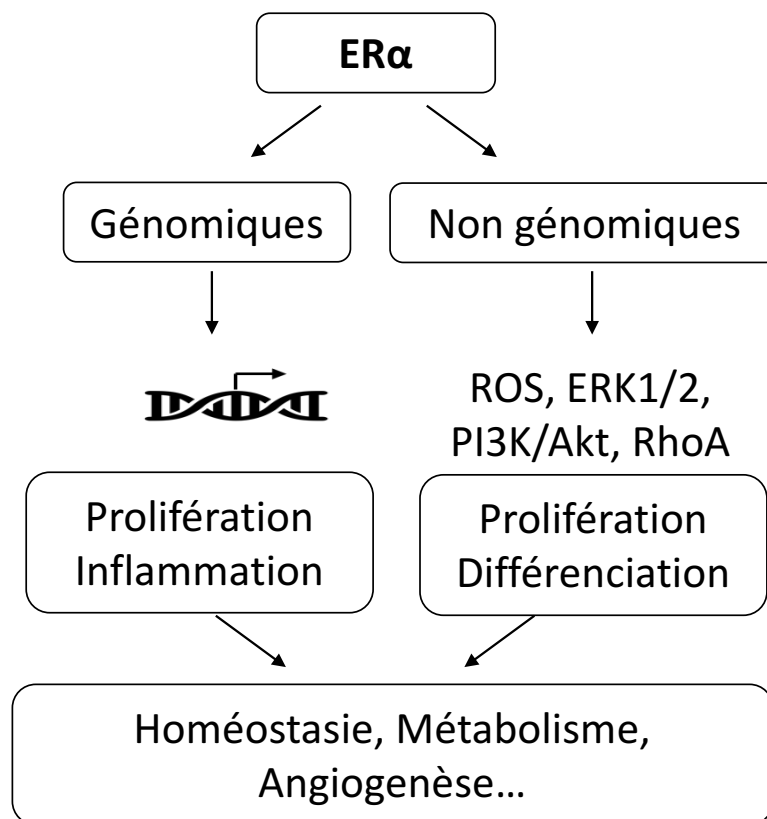
EC₅₀ values of the various pesticides tested with HELN ER α and HELN ER β cells, as described in Materials and Methods

Compounds	EC ₅₀ (μ M)	
	ER α	ER β
E2	0.0000017	0.0000067
DDT	4.7 $\pm$ 1.9	8.7 $\pm$ 4.4
o,p'-DDT (18% o,p'-DDT; 75% p,p'-DDT)	1.2 $\pm$ 0.4	4.0 $\pm$ 0.8
Methoxychlor	4.0 $\pm$ 2.0	N.D.
Fenvalerate	2.7 $\pm$ 1.0	12.5 $\pm$ 3.0
Trans-nonachlor	3.4 $\pm$ 0.9	8.8 $\pm$ 1.8
Chlordecone	11.1 $\pm$ 4.7	N.D.



Chlordécone et ER α

La CLD peut se lier et activer le récepteur α aux estrogènes (ER α)

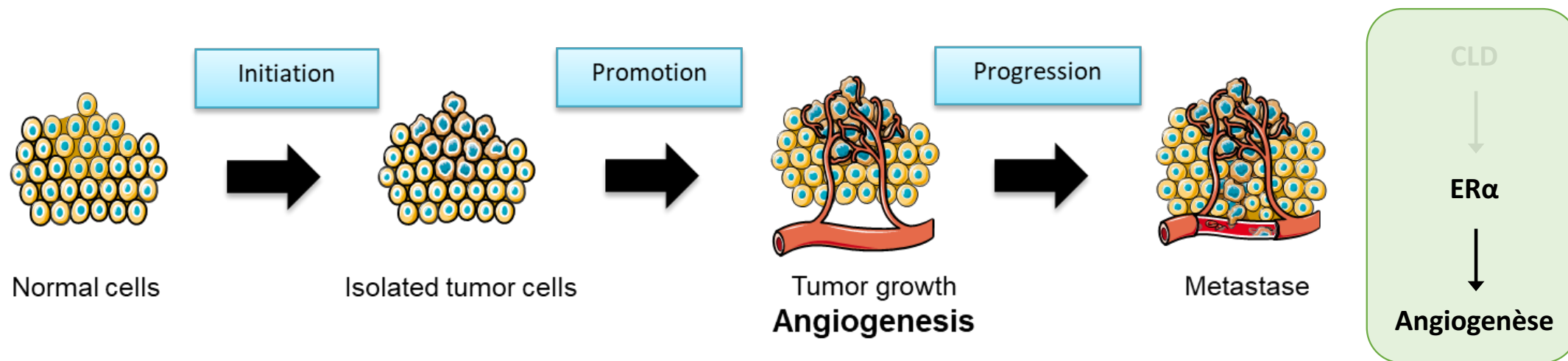


ER α et angiogenèse

La modulation du récepteur α aux estrogènes (ER α) peut conduire à un effet pro-angiogénique

Carmeliet P *et al.* (2011) *Nature*

Angiogenèse :



ER α et angiogenèse

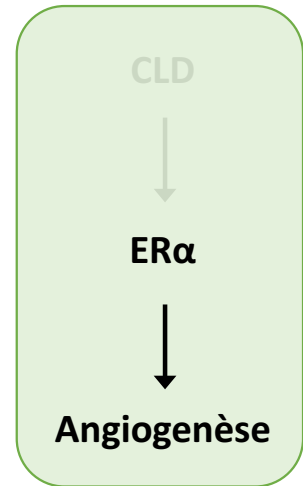
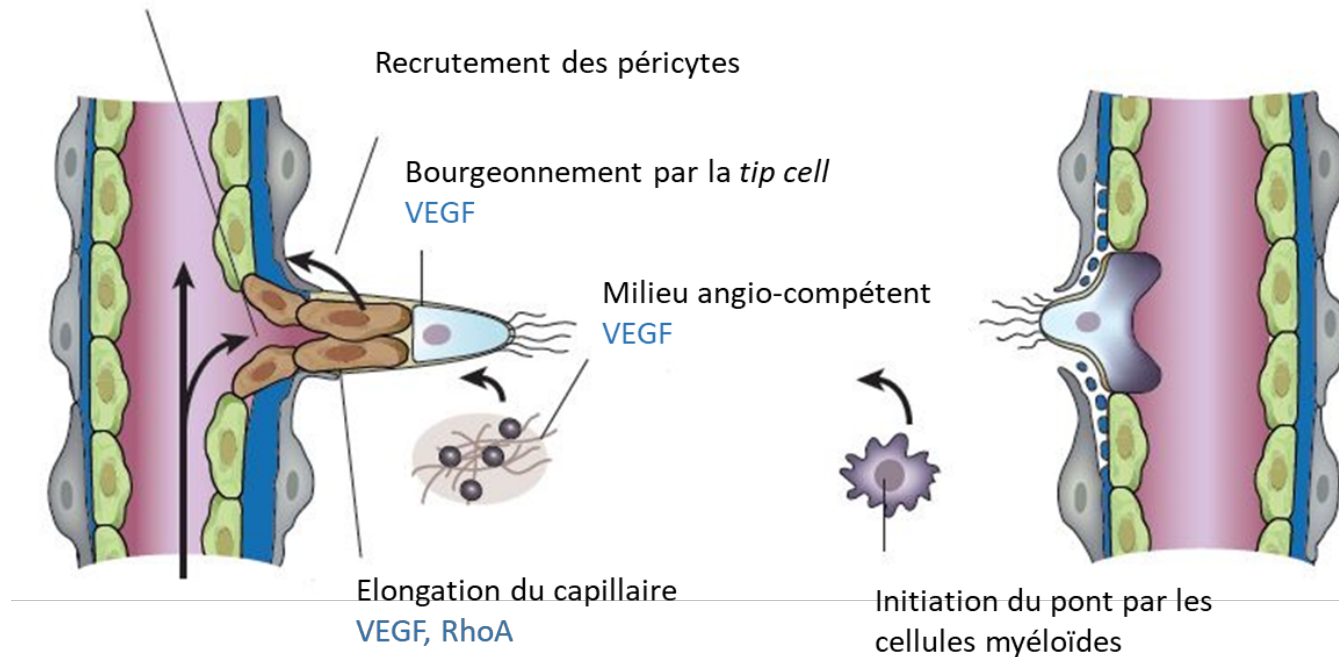
La modulation du récepteur α aux estrogènes (ER α) peut conduire à un effet pro-angiogénique

Carmeliet P *et al.* (2011) *Nature*

Angiogenèse :

Formation de la lumière
VEGF, NO, ROS

VEGF
MMPs
RhoA
NO / ROS

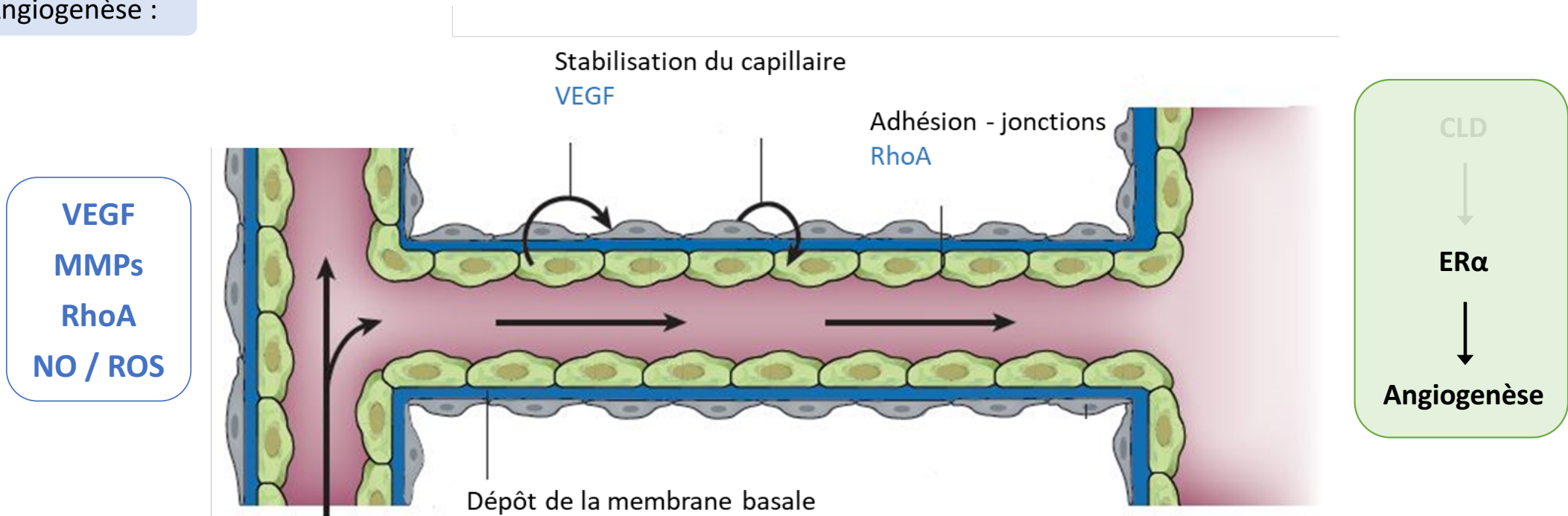


ER α et angiogenèse

La modulation du récepteur α aux estrogènes (ER α) peut conduire à un effet pro-angiogénique

Carmeliet P *et al.* (2011) *Nature*

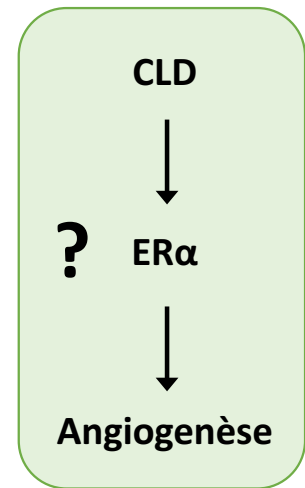
Angiogenèse :



La modulation de ER α peut conduire à une activation des processus angiogéniques

Objectif N°1

La CLD, en modulant $ER\alpha$, a-t-elle un effet pro-angiogénique ?



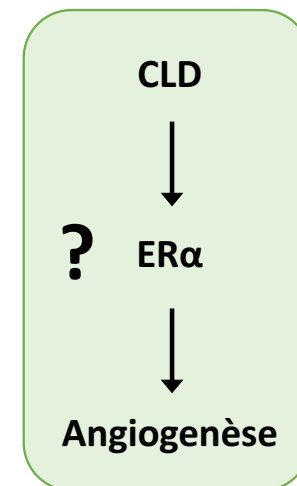
CLD, ERα et angiogenèse

Choix des concentrations

Table 2. Plasma Chlordecone Concentration and Risk of Prostate Cancer

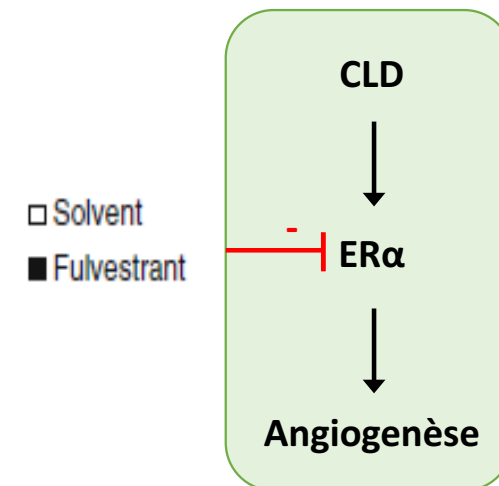
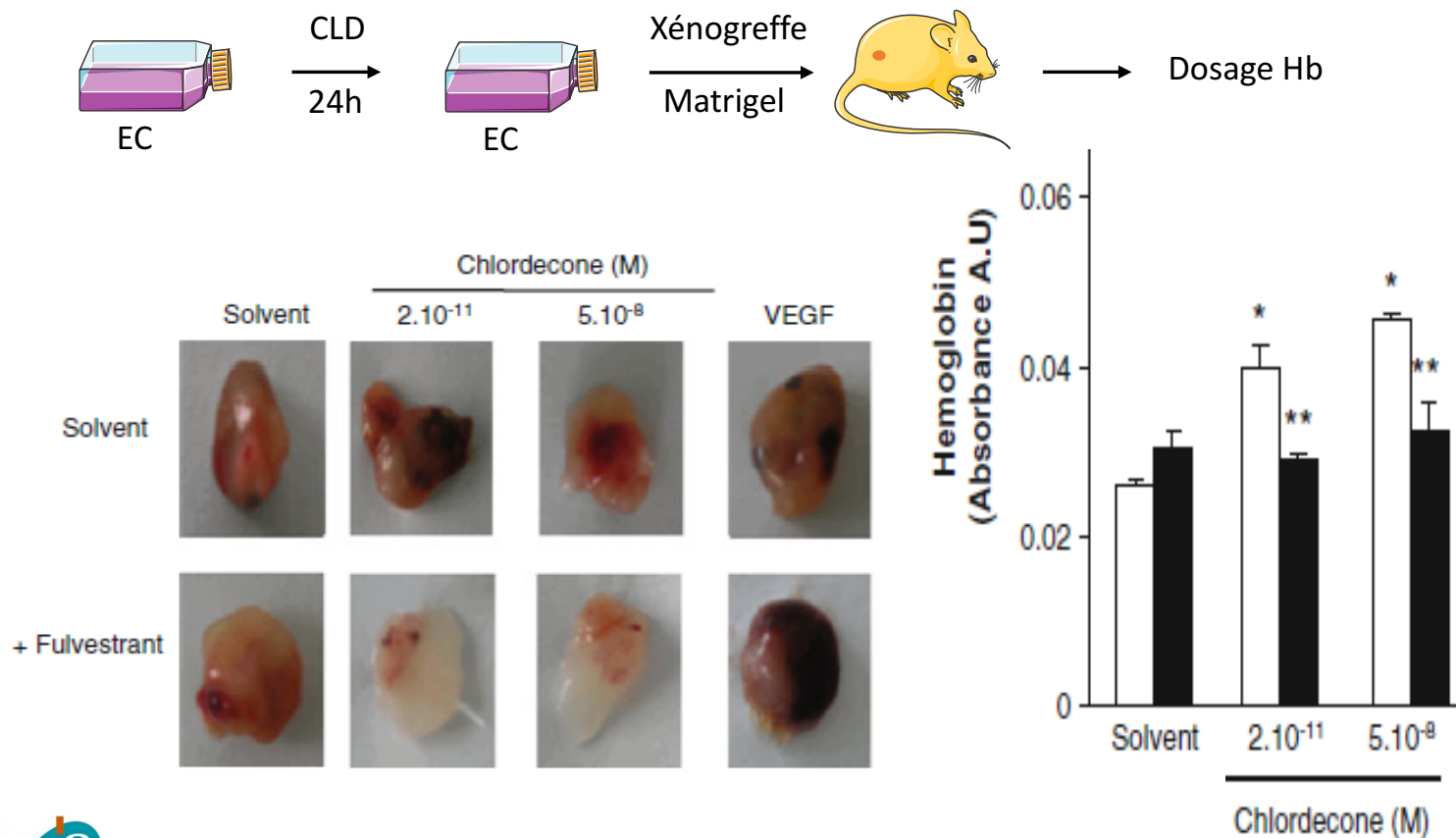
Chlordecone	No. of Patients	No. of Controls	Age Adjusted		Multivariable*	
			OR	95% CI	OR	95% CI
Plasma concentration, $\mu\text{g/L}$						
≤ 0.25 (LD)	195	223	1.00		1.00	
$> 0.25-0.47$	128	150	0.95	0.69 to 1.31	1.11	0.75 to 1.65
$> 0.47-0.96$	139	149	1.16	0.84 to 1.59	1.22	0.82 to 1.83
> 0.96	161	149	1.27	0.93 to 1.72	1.77	1.21 to 2.58
Cumulative exposure index by quartile, $\mu\text{g/L} \times \text{No. of years}^\dagger$						
1 (lowest)	88	112	1.00		1.00	
2	101	112	1.05	0.69 to 1.58	1.06	0.62 to 1.82
3	101	112	1.15	0.76 to 1.74	1.23	0.72 to 2.11
4	134	112	1.33	0.89 to 1.99	1.73	1.04 to 2.88

Abbreviations: OR, odds ratio; LD, limit of detection.
 *The multivariable logistic model includes age (5-year intervals), total plasma lipid concentration (continuous), waist-to-hip ratio (≤ 0.95 , > 0.95) and history of prostate cancer screening (no, yes).
 †For subjects with values above LD.

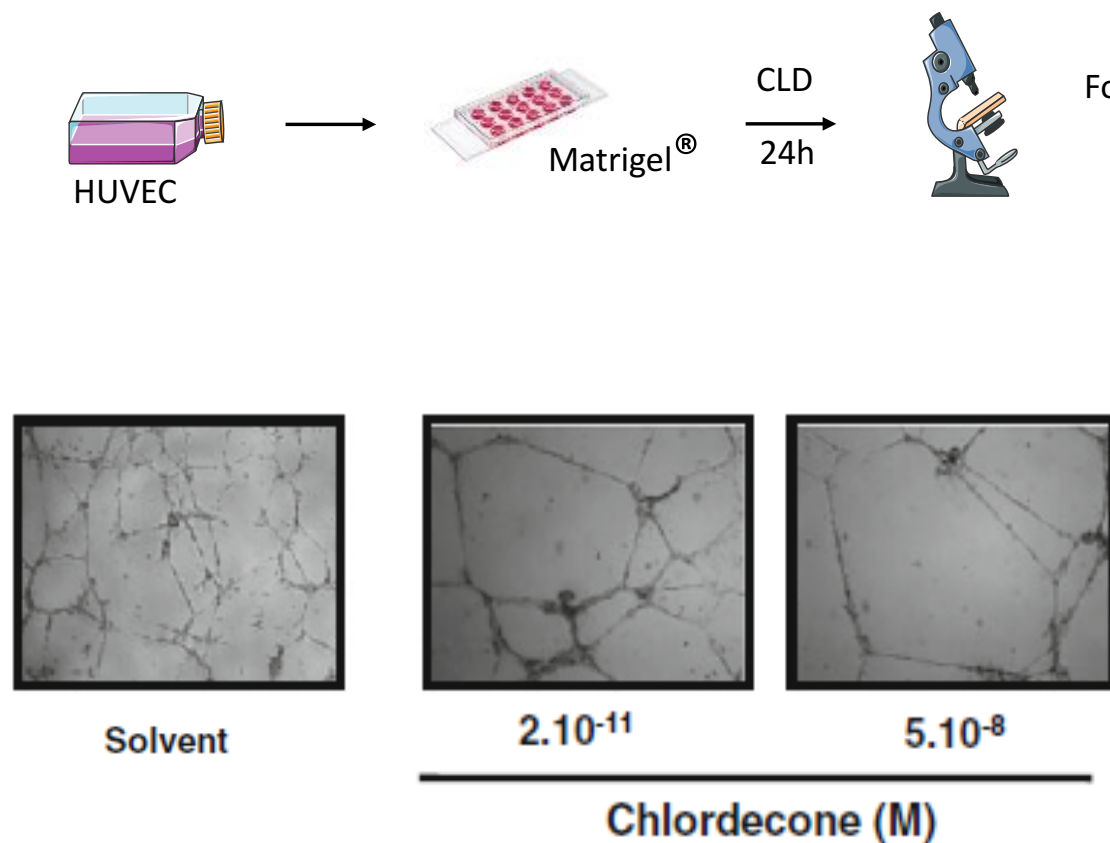


CLD, ER α et angiogenèse

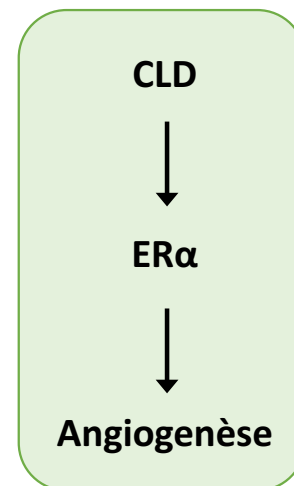
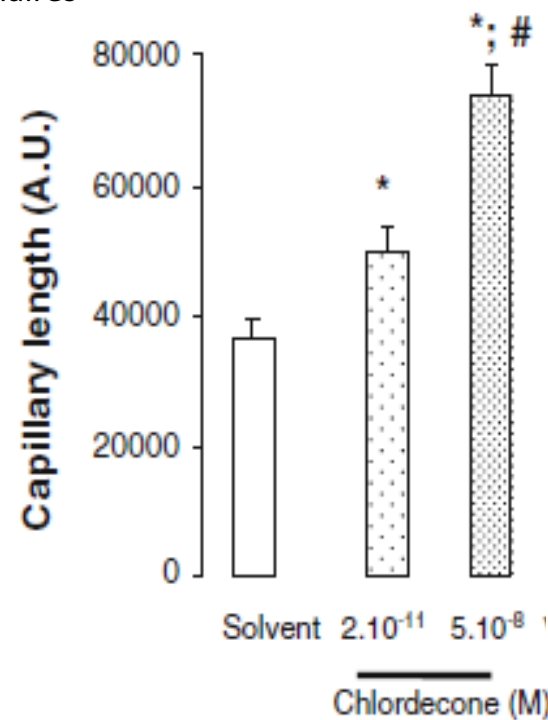
1 – In vivo



2 – *In vitro*

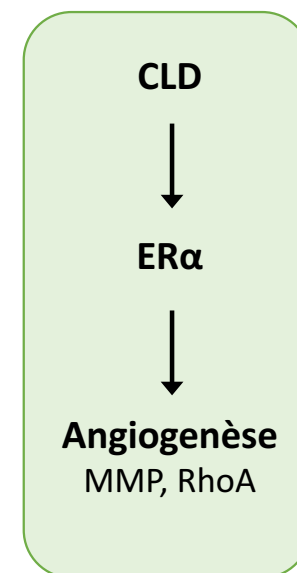
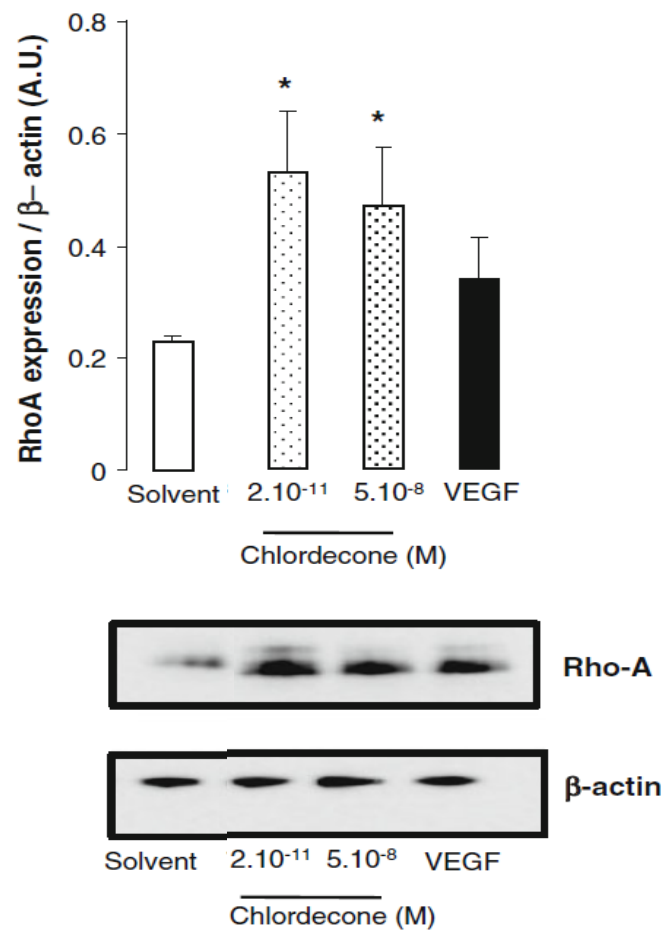
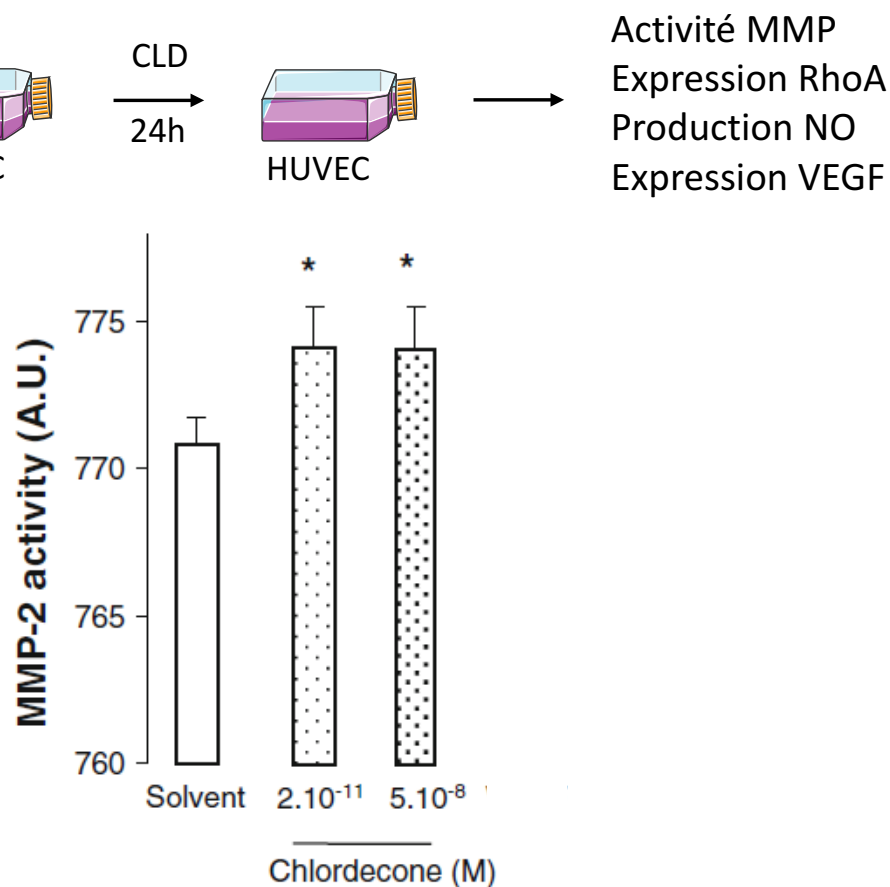


Formation de
capillaires

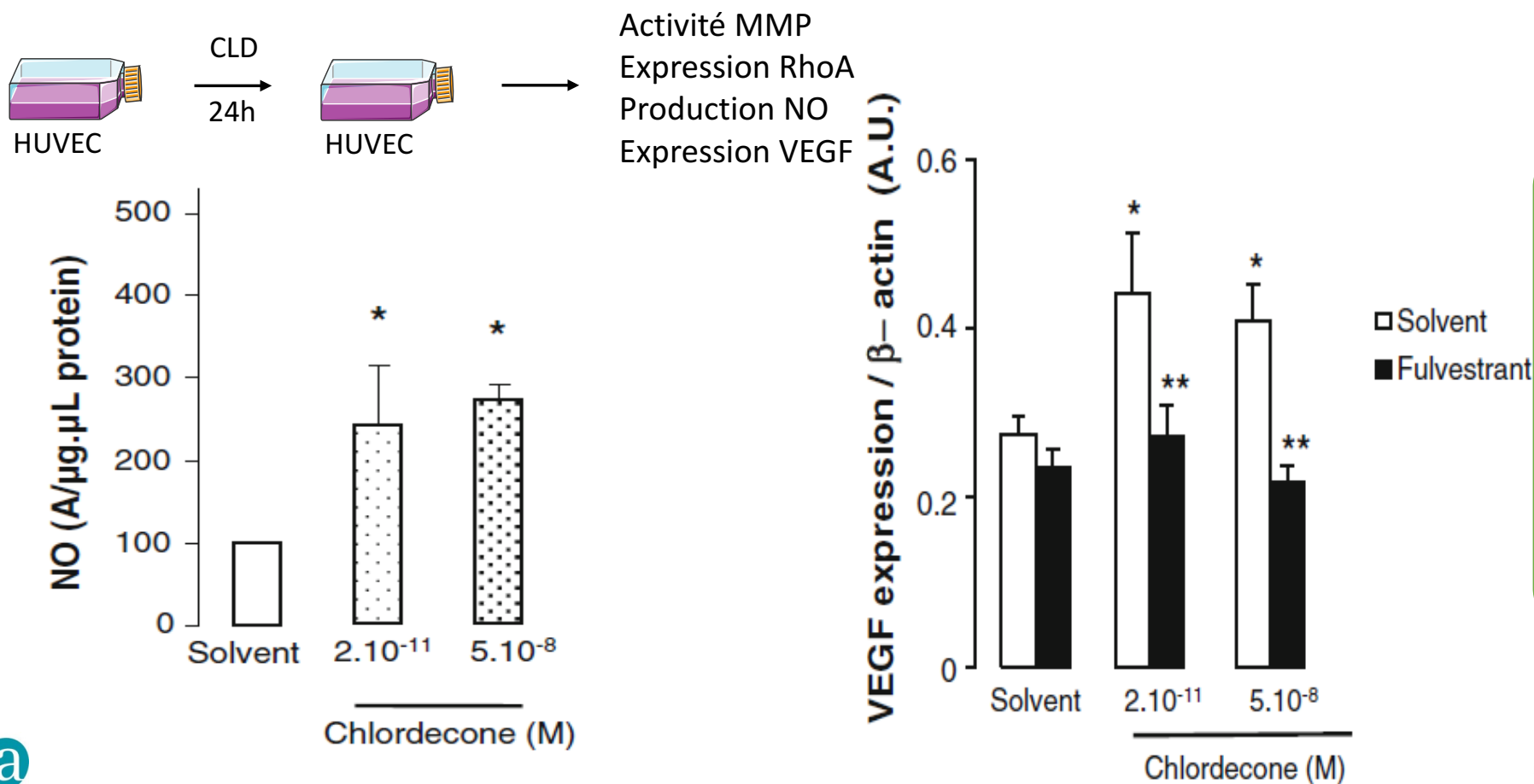


CLD, ER α et angiogenèse

2 – In vitro

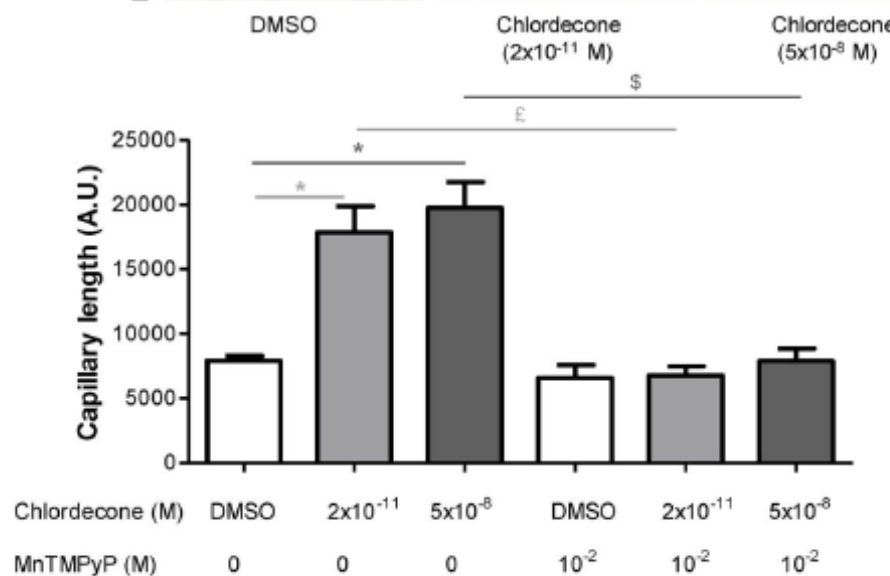
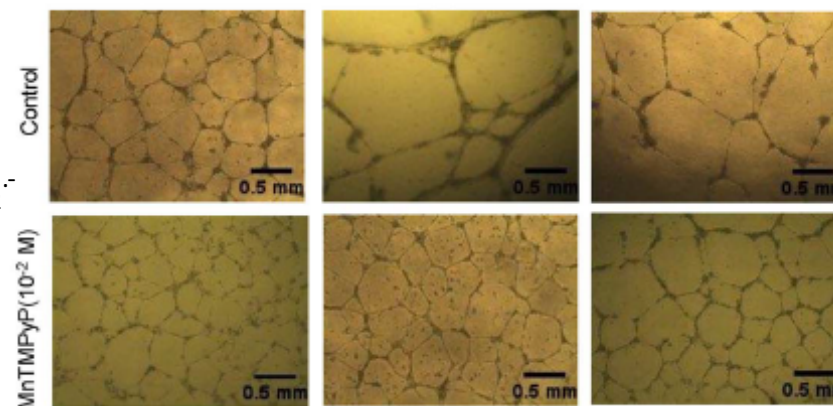
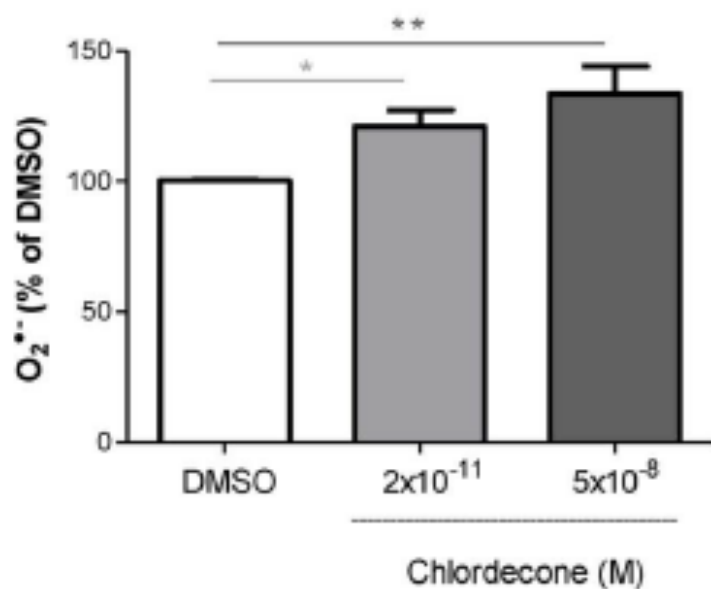
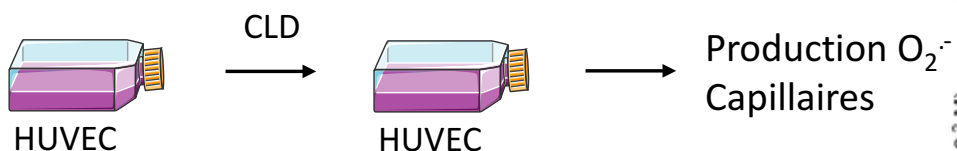


2 – In vitro



CLD, ER α et angiogenèse

Mécanisme :



CLD

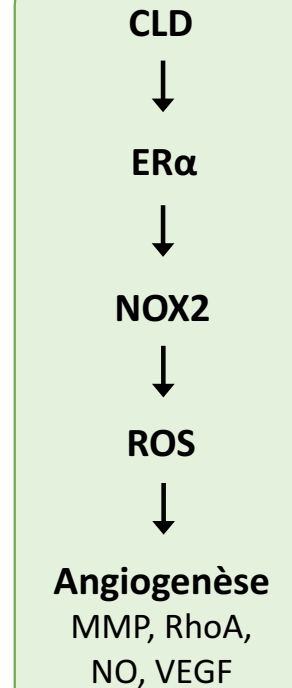
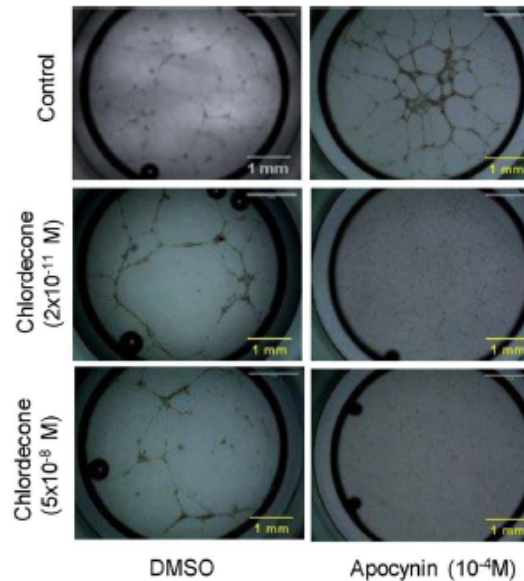
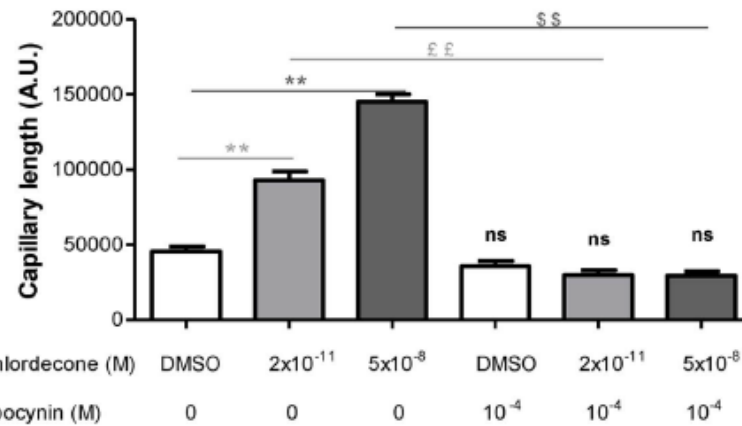
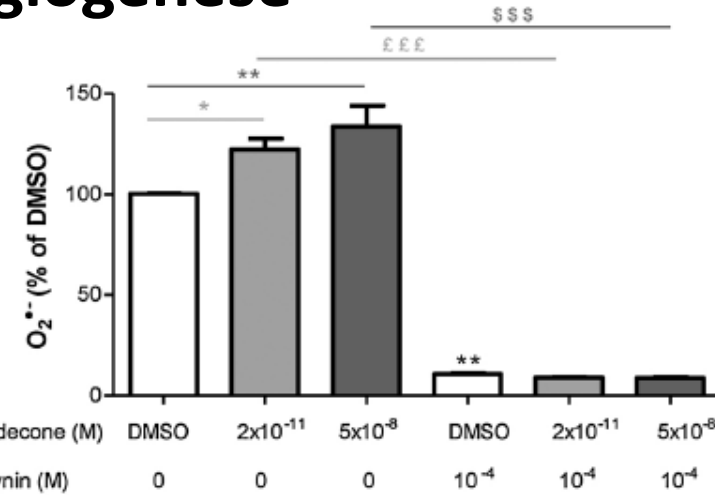
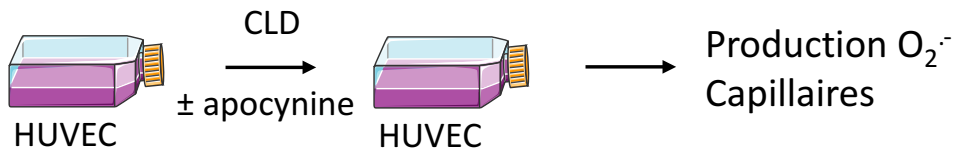
ER α

ROS

Angiogenèse
MMP, RhoA,
NO, VEGF

CLD, ER α et angiogenèse

Mécanisme :



Alibrahim E et al. (2018) *Int J Biochem Cell Biol*

n = 6, *p<0.05, **p<0.01, ff p<0.01, ff p<0.01, ff p<0.001, ff p<0.001, ff p<0.001

Plan

1 – Effets proangiogéniques de la CLD et mécanismes impliqués

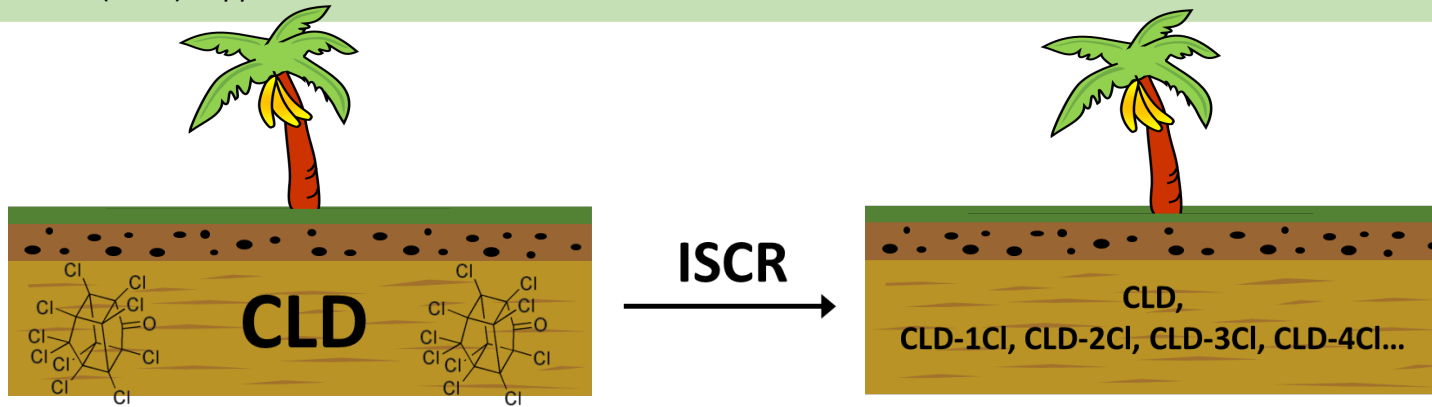
2 – Evaluation de l'effet angiogénique de dérivés déchlorés de la chlordécone

L'ISCR, méthode de remédiation

ISCR appliquée aux sols contaminés par la CLD conduit à la formation de dérivés déchlorés de la CLD

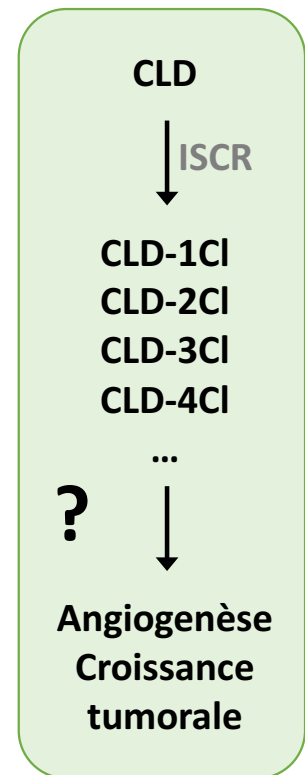
Clostre F et al. (2010) *Cahier du PRAM*

Mouvet C et al. (2016) *Rapport BRGM*



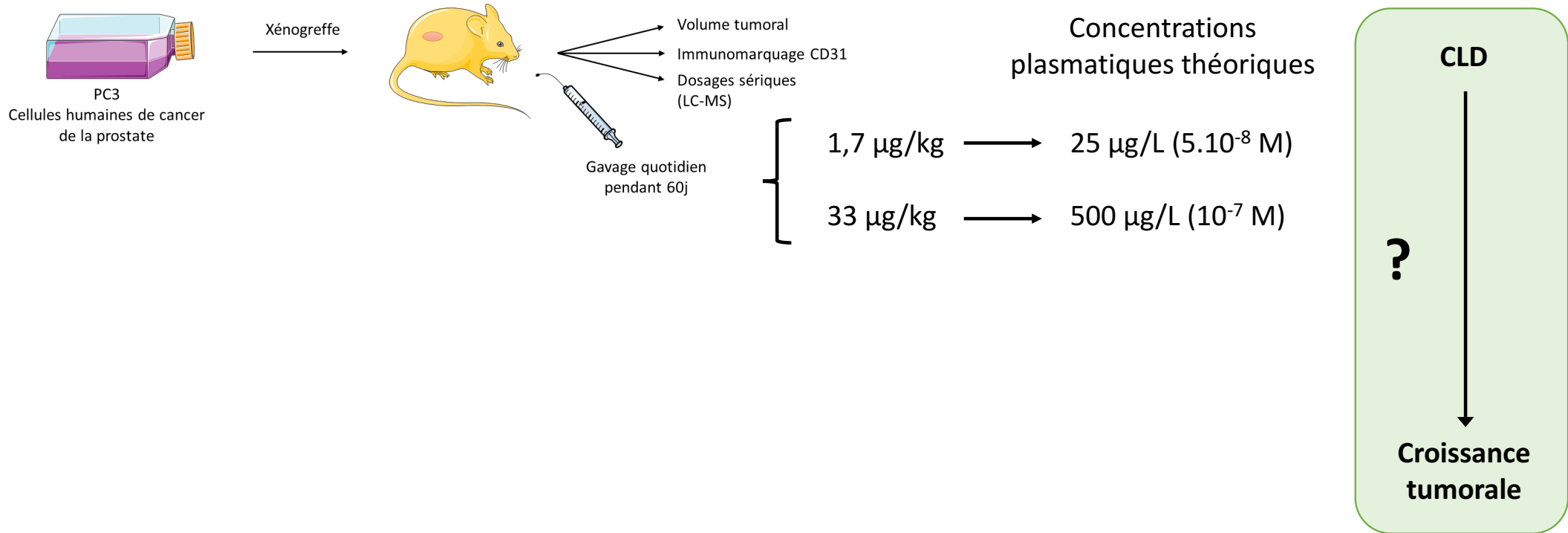
Objectif N°2

Evaluer les propriétés pro-angiogéniques et la potentialisation de la croissance tumorale des dérivés déchlorés formés après ISCR, en comparaison avec la CLD



Dérivés déchlorés et angiogenèse

In vivo : Evolution de la croissance tumorale des souris traitées

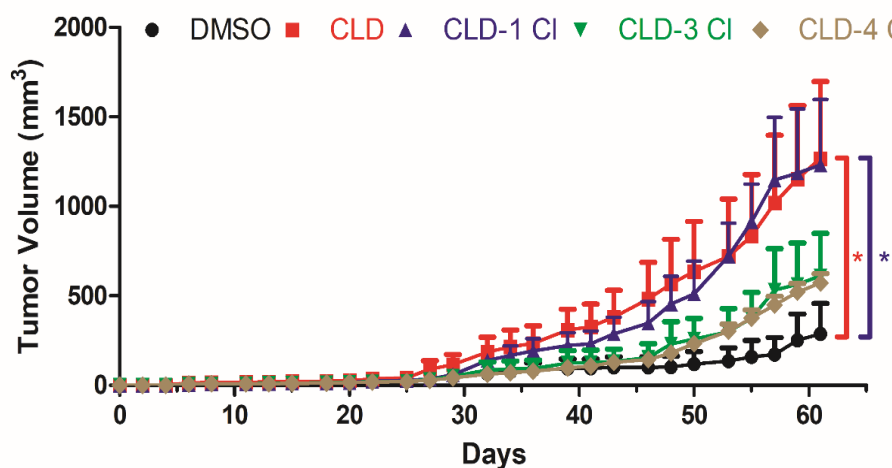


Dérivés déchlorés et angiogenèse

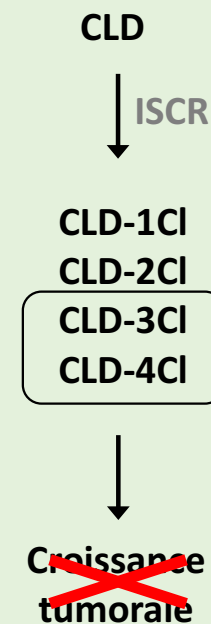
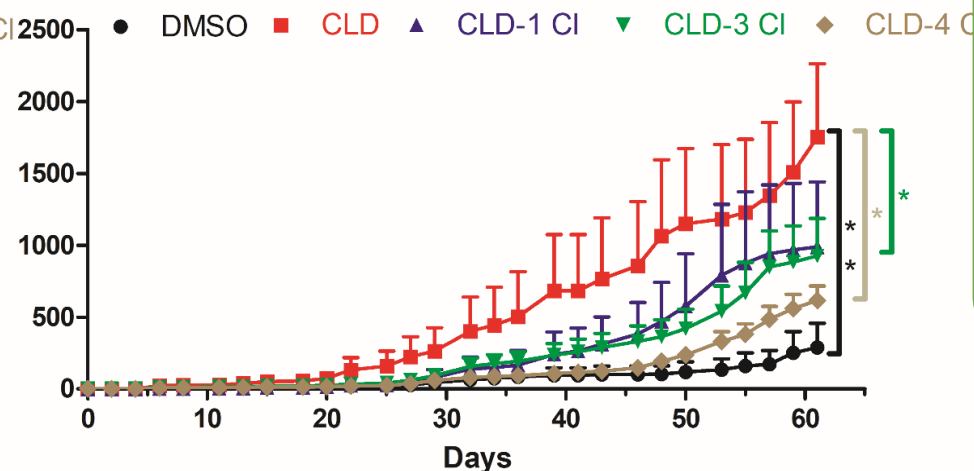
In vivo : Evolution de la croissance tumorale des souris traitées



A Low dose (1.7 $\mu\text{g/kg}$)

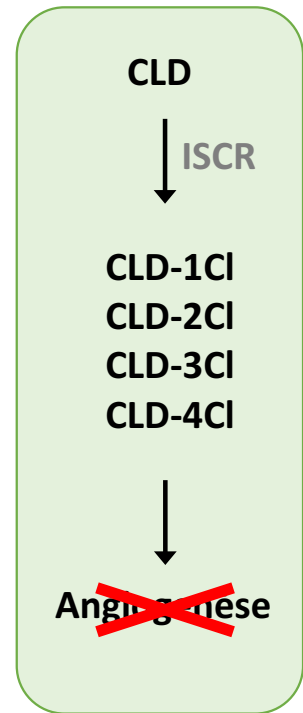
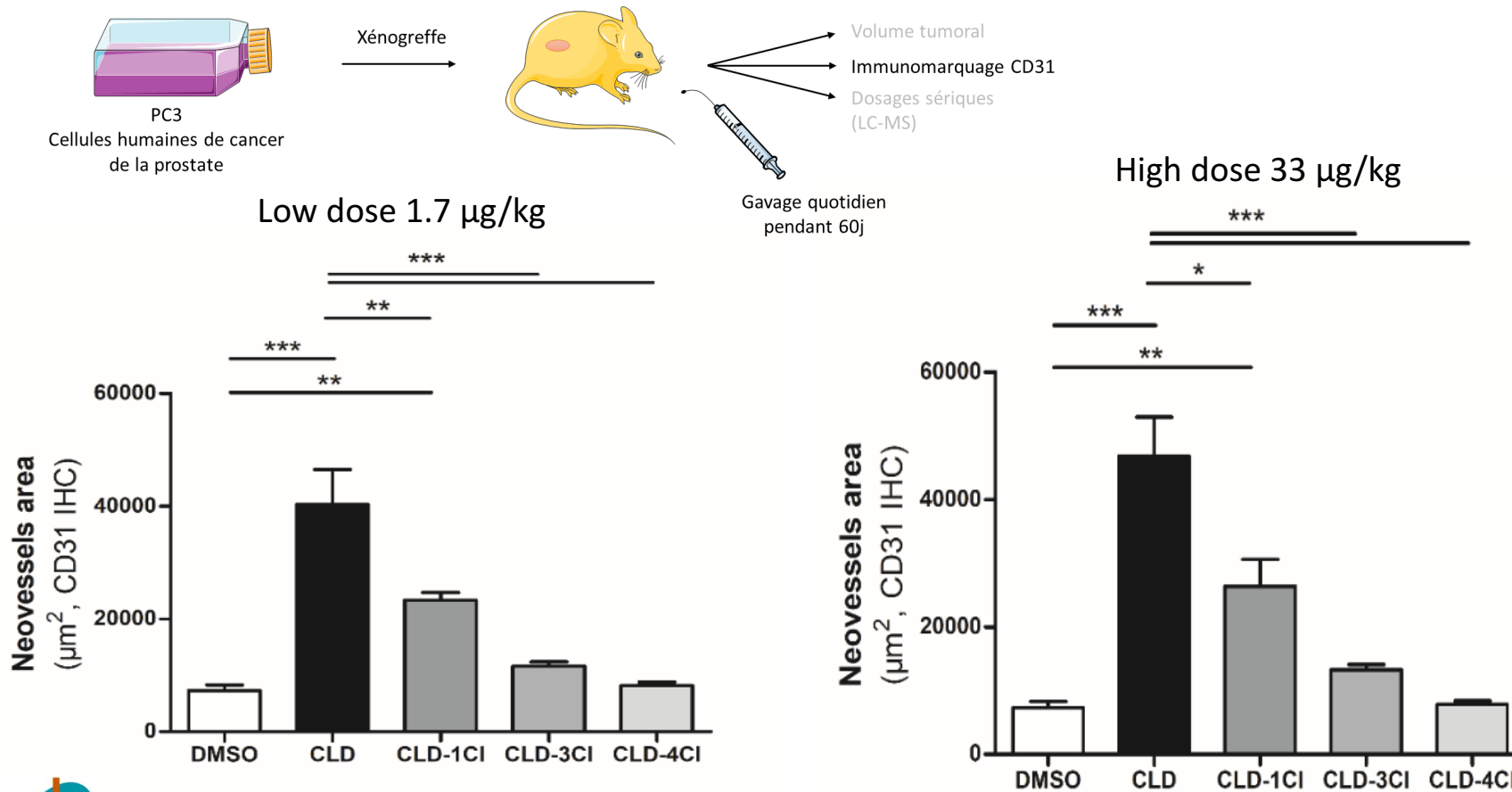


B High dose (33 $\mu\text{g/kg}$)



Dérivés déchlorés et angiogenèse

In vivo : Evaluation de la néovascularisation tumorale



Alibrahim E, *soumis*

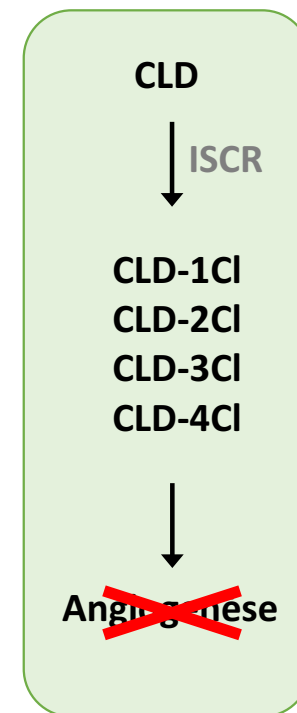
n = 3 – 6, *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001

Dérivés déchlorés et angiogenèse

In vivo : Concentrations sériques des molécules en fin d'expérience

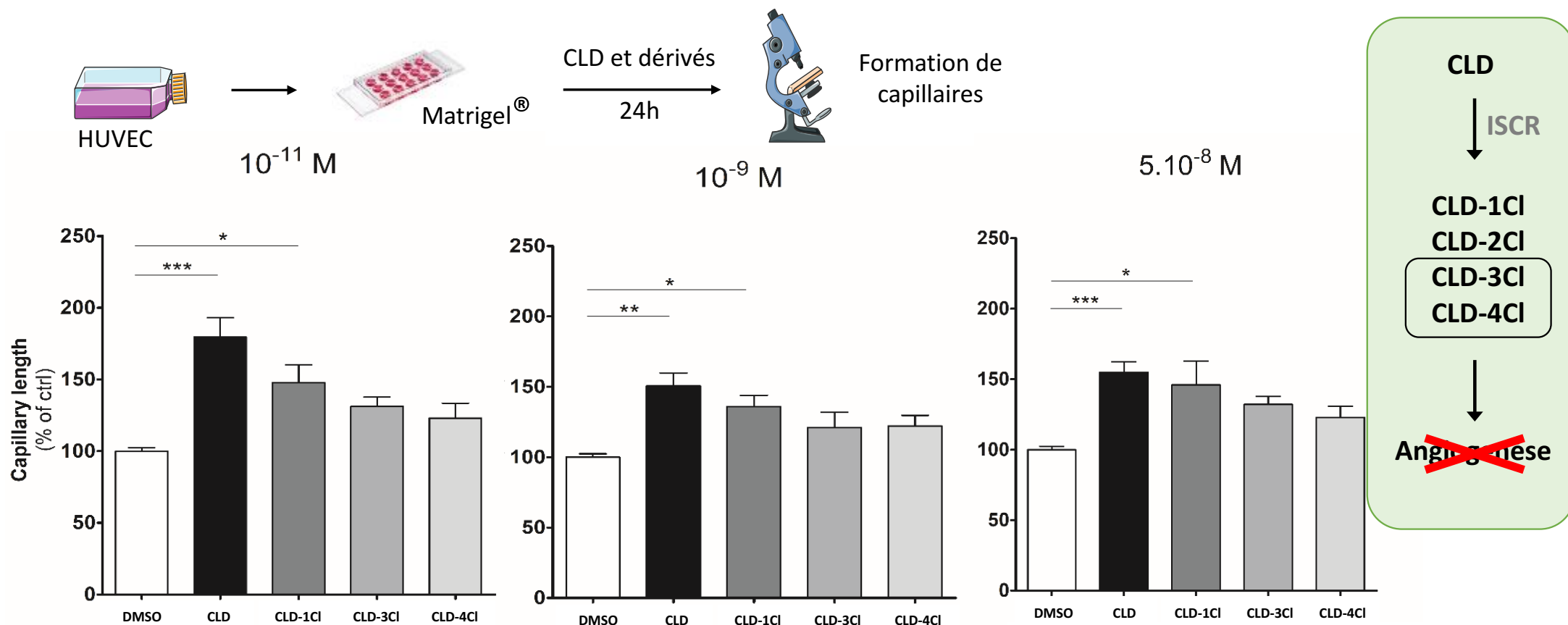


Intake dose	Serum concentration, mean $\pm$ SD in $\mu\text{g/L}$ and M			
	CLD	CLD-1Cl	CLD-3Cl	CLD-4Cl
1.7 $\mu\text{g/kg}$	26.3 $\pm$ 12.7 $\mu\text{g/L}$	11.9 $\pm$ 3.2 $\mu\text{g/L}$	4.0 $\pm$ 5.5 $\mu\text{g/L}$	< LOQ
	5.3 $\pm$ 2.6.10 ⁻⁸ M	2.6 $\pm$ 0.7.10 ⁻⁸ M	1 $\pm$ 1.4.10 ⁻⁸ M	< LOQ
33 $\mu\text{g/Kg}$	192.8 $\pm$ 73.6 $\mu\text{g/L}$	67.1 $\pm$ 21.2 $\mu\text{g/L}$	6.1 $\pm$ 4.3 $\mu\text{g/L}$	2.2 $\pm$ 0.9 $\mu\text{g/L}$
	3.9 $\pm$ 1.5.10 ⁻⁷ M	1.5 $\pm$ 0.48.10 ⁻⁷ M	1.6 $\pm$ 1.0.10 ⁻⁸ M	6.3 $\pm$ 2.6.10 ⁻⁹ M

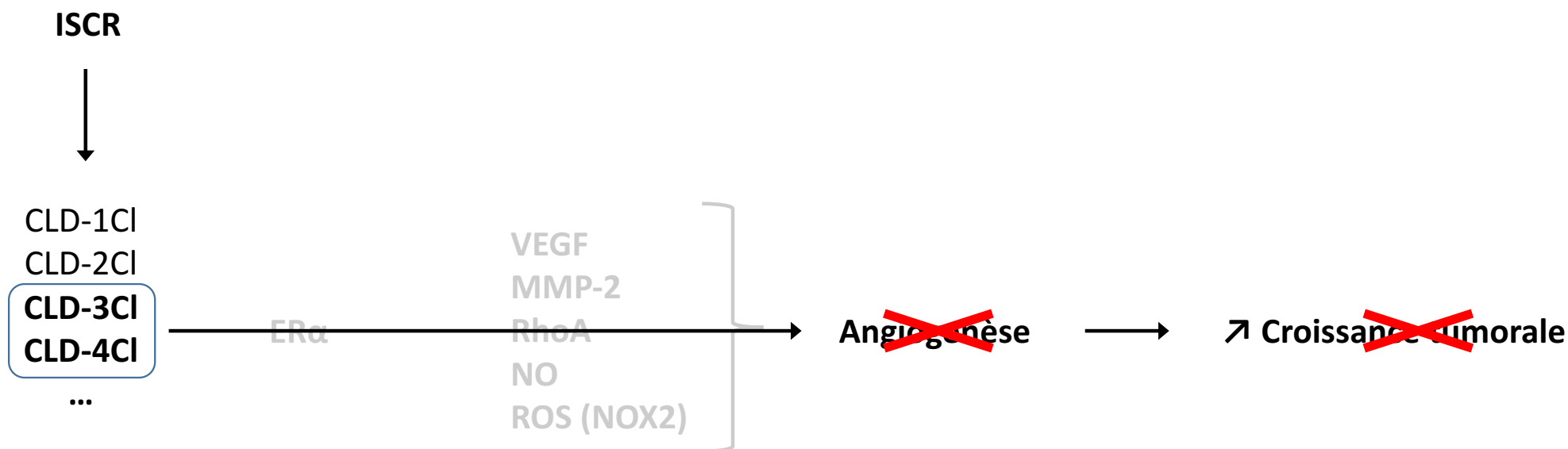


Dérivés déchlorés et angiogenèse

In vitro : Longueur des capillaires formés par les cellules endothéliales



Résumé



L'ISCR appliquée aux sols contaminés par la CLD conduit à des dérivés déchlorés qui, en fonction de leur déchloration, ne possèdent pas de propriétés pro-angiogéniques

Prévention de l'effet pro-tumoral par limitation de l'angiogenèse



MINT INSERM U1066 / CNRS 6021

Samuel Legeay
Nicolas Clere
Eid Alabed Alibrahim
Pierre-André Billat



LABERCA UMR 1329

Emmanuelle Bichon
Jean-Philippe Antignac
Ingrid Guiffard



BRGM

Christophe Mouvet
Sébastien Bristeau

SCAHU - Animalerie

Pierre Legras
Jérôme Roux

