

Université des Antilles

Faculté de Sciences Exactes et Naturelles

Ecole doctorale pluridisciplinaire – ED 589

Thèse pour le doctorat en Recherche Clinique, Innovations Techniques et Santé Publique

**Exposition prénatale et postnatale au chlordécone et statut hormonal au
cours de l'enfance**

Cohorte mère-enfant Timoun en Guadeloupe

Présentée et soutenue par

Gülen AYHAN

née le 31 janvier 1986 à Herford en Allemagne

Soutenance : le 10 décembre 2021 à Pointe-à-Pitre

Jury :

Professeur Ronan GARLANTEZEC, Professeur des Universités, Rapporteur

Docteur Jean-Yves LE HESRAN, Directeur de Recherche IRD, Rapporteur

Professeur Eustase JANKY, Professeur des Universités

Professeur Philippe KADHEL, Professeur des Universités

Docteur Luc MULTIGNER, Directeur de Recherche Inserm

« Ose rêver. Ose essayer. Ose te tromper. Ose avoir du succès. Vas-y. Je te lance un défi »

Kingsley Ward

Remerciements

« Il n'y a guère au monde un plus bel excès que celui de la reconnaissance. »

(Jean de La Bruyère)

A mes directeurs de thèse :

Monsieur le Docteur Luc Multigner,

Qu'il trouve ici l'expression de ma sincère reconnaissance et ma profonde gratitude pour son soutien, ses conseils précieux et son aide dans la réalisation de cette thèse. Incroyablement disponible, il a su me guider dans les différentes étapes de ce travail. Je voudrais remercier infiniment le scientifique remarquable qu'il est.

Monsieur le Professeur Philippe Kadhel,

Je tiens à remercier vivement pour son soutien dans la réalisation de cette thèse et pour la confiance qu'il me témoigne depuis la fin de mon internat. Merci de m'avoir permis d'aller plus loin, de persévérer, pour être là, où je suis aujourd'hui.

Monsieur le Professeur Eustase Janky,

Qu'il me permette de lui exprimer toute ma reconnaissance et mon profond respect. Merci de me soutenir dans mes projets, d'être si disponible et de me faire l'honneur d'avoir cru en moi depuis mon arrivée dans le service et de me faire confiance depuis le début.

Aux membres de mon jury de thèse,

Monsieur le Professeur Ronan Garlantezec,

Je tiens à exprimer mes sincères remerciements pour avoir accepté de juger ce travail de thèse, je suis honorée.

Monsieur le Docteur Jean-Yves Le Hesran,

Mes sincères remerciements d'avoir accepté d'être membre de mon jury et pour m'avoir fait l'honneur de juger mon travail de thèse.

A mes maîtres,

Merci de m'avoir appris la santé publique et la gynécologie, merci de m'avoir transmis tant de savoir.

A l'ensemble de l'équipe de l'unité 1085 de l'Inserm-Irset,

Pour leur accueil chaleureux et l'intégration dans l'équipe lors de mes passages à Rennes, merci pour leur aide dans leurs domaines respectifs. Grâce à eux, la Bretagne et la Guadeloupe ne sont jamais trop loin.

Particulièrement, merci à Nathalie Costet pour ses précieux conseils et les solutions qu'elle trouve pour chaque problème, aussi compliqué qu'il peut apparaître au début. Merci de m'avoir appris tant de choses en statistiques.

Un grand merci aussi à Christine Monfort, pour son aide infaillible, grâce à elle, la base de données Timoun n'a plus de secret.

Merci à Sylvaine Cordier pour les discussions riches et son regard critique qui permettent d'aller toujours plus loin dans la compréhension des questions scientifiques.

Merci à l'équipe Inserm-Irset de la Guadeloupe ; merci à Danièle Luce pour ses conseils inestimables et son aide dans tous les domaines.

Merci pour l'ambiance conviviale au bureau, à Léah, Léïla, Juliette, Aviane, Elise et Christy.

A mes amis,

En Allemagne, même à distance, on est toujours si proche ; en Guadeloupe, merci pour leur amitié ; en Guyane, à Saint-Martin, dans l'Hexagone, une pensée particulière pour toutes ces belles personnes que j'ai rencontrées sur mon chemin.

A ma famille guadeloupéenne,

Un grand merci à eux.

A mes parents,

Merci pour leur soutien incontestable, mes plus grands supporteurs, pour leur amour, mes réussites sont le fruit de leurs efforts.

A mes frères, ma belle-sœur, ma nièce et mes neveux,

Merci pour tout l'amour qu'ils me donnent et la confiance qu'ils me font.

A Bruno,

Merci d'être là, tout est possible à tes côtés. Je t'aime.

Résumé

Le chlordécone est un insecticide organochloré utilisé aux Antilles françaises, Guadeloupe et Martinique, entre 1973 et 1993 pour lutter contre le charançon de bananier. Sa faible dégradation biotique et abiotique est à l'origine de la pollution rémanente de sols, entraînant la contamination des eaux terrestres et aquatiques et de la chaîne trophique. La consommation de denrées alimentaires polluées est à l'origine de la contamination de l'ensemble de la population antillaise.

De nombreuses études expérimentales ont montré que le chlordécone présente un potentiel toxique pour la fonction de reproduction et le développement. De plus, de par ses propriétés hormonales œstrogéniques et progestagéniques, le chlordécone est unanimement reconnu comme étant un perturbateur endocrinien.

La cohorte mère-enfant TIMOUN en Guadeloupe a été mise en place par l'Inserm et le Service de gynécologie-obstétrique du CHU de la Guadeloupe pour étudier l'impact de l'exposition au chlordécone sur le déroulement de la grossesse et le développement pré et post-natal. 1068 femmes ont été incluses lors de leur troisième trimestre de grossesse et leurs enfants ont fait l'objet d'un suivi à la naissance et à 3, 7 et 18 mois puis à l'âge de 7 ans.

L'objectif de cette thèse a été celui d'étudier l'impact de l'exposition prénatale des nourrissons au chlordécone sur les concentrations circulantes d'hormones thyroïdiennes, stéroïdiennes et métaboliques chez 448 enfants nés de la cohorte TIMOUN à l'âge de 7 ans.

L'exposition au chlordécone a été déterminée par la mesure de la concentration plasmatique en chlordécone dans le sang du cordon à l'aide de la chromatographie gazeuse couplée à la détection par capture d'électrons. Les concentrations en thyrostimuline (TSH), tri-iodothyronine libre (fT3), la tétra-iodothyronine ou thyroxine libre (fT4),

déhydroépiandrostérone (DHEA), testostérone totale (TT), di-hydro-testostérone (DHT), œstradiol (E2), *insuline-like growth factor* ou somatomédine C (IGF-1), leptine et adiponectine ont été mesurées dans le sang veineux périphérique des enfants à l'âge de 7 ans à l'aide techniques immunochimiques ou radio-immunologiques. Les associations entre l'exposition au chlordécone et les concentrations circulantes en hormones ont été étudiées par régression linéaire multiple ou par régression logistique avec prise en compte des facteurs de confusion.

L'exposition prénatale (*in utero*) au chlordécone a été retrouvée associée à une augmentation des concentrations circulantes de TSH chez les filles et de DHEA, TT et DHT chez les filles et les garçons pour le 3^{ème} quartile d'exposition comparé au 1^{er} quartile. Des analyses de régression par segments (splines) ont confirmé la présence d'une relation non-linéaire (en U inversé) significative pour la TSH chez les filles et pour la DHEA et la DHT chez les garçons.

L'existence de relations dose-réponse non monotones a été constatée pour un certain nombre de perturbateurs endocriniens dans des conditions expérimentales. Nos résultats font partie de rares observations épidémiologiques où des réponses non monotones ont été rapportées. Cependant, ni les mécanismes sous-jacents ni leurs portées physiopathologiques sont connus. Seul un suivi des enfants à un âge avancé, notamment à l'âge péri-pubertaire, permettra d'identifier les éventuelles conséquences sur la santé. Par ailleurs, la présente thèse permet également de proposer des valeurs de référence pour les hormones étudiées chez des enfants à l'âge de 7 ans provenant d'une population partageant, dans leur grande majorité, une ascendance africaine sub-saharienne.

Abstract

Chlordecone is an organochlorine insecticide used in the French West Indies, Guadeloupe and Martinique, between 1973 and 1993 to control the banana root borer. Its low biotic and abiotic degradation is at the origin of the persistent pollution of soils, leading to the contamination of terrestrial and aquatic waters and of the trophic chain. The consumption of polluted foodstuffs is at the origin of the contamination of the whole West Indian population.

Numerous experimental studies have shown that chlordecone has a toxic potential for the reproductive function and development. Moreover, due to its estrogenic and progestagenic hormonal properties, chlordecone is unanimously recognized as an endocrine disruptor.

The TIMOUN mother-child cohort in Guadeloupe was set up by Inserm and the Gynecology-Obstetrics Department of the University Hospital of Guadeloupe to study the impact of chlordecone exposure on the course of pregnancy and pre- and post-natal development. 1068 women were included during their third trimester of pregnancy and their children were followed up at birth and at 3, 7 and 18 months of age and at the age of 7 years.

The objective of this thesis was to study the impact of prenatal exposure of infants to chlordecone on circulating concentrations of thyroid, steroid and metabolic hormones in 448 children born to the TIMOUN cohort at the age of 7 years.

Chlordecone exposure was determined by measuring plasma chlordecone concentration in cord blood using gas chromatography coupled with electron capture detection. The concentrations of thyroid stimulating hormone (TSH), free triiodothyronine (fT3), free tetraiodothyronine or thyroxine (fT4), dehydroepiandrosterone (DHEA), total testosterone (TT), di-hydro-testosterone (DHT), estradiol (E2), insulin-like growth factor or somatomedin C (IGF-1), leptin

and adiponectin were measured in peripheral venous blood of children at the age of 7 years using immunochemical or radioimmunological techniques. Associations between chlordecone exposure and circulating hormone concentrations were studied by multiple linear regression or logistic regression with confounding factors taken into account.

Prenatal (*in utero*) exposure to chlordecone was found to be associated with increased circulating concentrations of TSH in girls and DHEA, TT and DHT in girls and boys for the 3rd quartile of exposure compared to the 1st quartile. Segmented regression analysis (splines) confirmed the presence of a significant nonlinear (inverted U) relationship for TSH in girls and for DHEA and DHT in boys.

The existence of non-monotonic dose-response relationships has been found for a number of endocrine disruptors under experimental conditions. Our results are among the few epidemiological observations where non-monotonic responses have been reported. However, neither the underlying mechanisms nor their pathophysiological significance are known. Only a follow-up of children at a later age, especially at peri-pubertal age, will allow to identify the possible health consequences. In addition, this thesis also proposes reference values for the hormones studied in children at the age of 7 years from a population sharing, in their great majority, a sub-Saharan African ancestry.

Table des Matières

I. Introduction.....	20
A Le chlordécone	20
1. Généralités	20
1.1 Synthèse et propriétés physico-chimiques	20
1.2 Usages	22
1.2.1 Formulation Képone ®.....	22
1.2.2 Formulation Curlone ®.....	23
2. Profil toxicologique	23
2.1 Toxicité expérimentale	23
2.1.1 Effets neurologiques	24
2.1.2 Effets sur la reproduction et le développement	24
2.1.3 Effets cancérigènes	26
2.1.4 Autres effets.....	27
2.2 Toxicité humaine.....	28
2.2.1 Symptomatologie.....	28
2.2.2 Traitements et évolution	30
2.2.3 Impact sur la population générale.....	31
2.3 Modes d'action toxicologiques	32
2.3.1 Cibles neurologiques	32
2.3.2 Cibles génotoxiques et cancérigènes	33
2.3.3 Cibles hormonales	34
3. Toxicocinétique.....	37
4. Contexte Antillais	40
4.1 Les Antilles	40
4.2 Usage du chlordécone	41
4.2.1 Autorisations.....	42
4.2.2 Modalités d'emploi.....	43
4.3 Pollution des milieux naturels et des écosystèmes.....	44
4.4 Contamination de la chaîne trophique.....	49
4.5 Contamination des populations	50
4.6 Déterminants de l'exposition des populations	53
5. Etudes épidémiologiques	55

5.1 Fertilité masculine	55
5.2 Cancer de la prostate	56
5.3 Pathologies de la grossesse	59
5.4 Durée de grossesse	60
5.5 Malformations	61
5.6 Développement staturopondéral.....	62
5.7 Développement moteur et cognitif	64
5.8 Comportements sexués.....	66
5.9 Développement visuel	66
5.10 Impact hormonal	68
B Objectifs	70
II. Matériels et Méthodes	71
A Population d'étude.....	71
1. Cohorte mère-enfant TIMOUN	71
2. Suivi des enfants à l'âge de 7 ans	72
B Informations utilisées	74
C Analyses biologiques.....	77
1. Prélèvements	77
2. Dosage des polluants organochlorés	77
3. Dosages des hormones circulantes.....	78
4. Dosage des lipides plasmatiques.....	79
C Traitement et classement des données	80
D Analyses statistiques	81
1. Analyses descriptives.....	81
2. Analyses bi-variées	81
3. Mesure des associations	82
3.1 Régression linéaire	82
3.2 Régression logistique	83
3.3 Modèles additifs généraux	84
4. Stratégie de sélection des facteurs d'ajustement.....	85
III. Résultats	87
1. Exposition prénatale <i>in utero</i> au chlordécone et hormones thyroïdiennes, métaboliques et stéroïdiennes à l'âge de sept ans	87
2. Relations entre les hormones circulantes et stades de Tanner à l'âge de 7 ans	128

3. Comparaison de la distribution des concentrations en hormones thyroïdiennes, métaboliques et stéroïdes sexuelles chez les enfants de 7 ans d'origine Caribéenne avec celles rapportées dans d'autres populations	133
IV. Discussion	146
1. Origines développementales des maladies.....	146
2. Les perturbateurs endocriniens	146
3. Suivi à l'âge de 7 ans	147
4. Exposition au chlordécone	148
5. Hormones étudiées.....	148
6. Exposition prénatale au chlordécone et taux circulants en hormones à l'âge de 7 ans	152
7. Hormones et développement sexuel à l'âge de 7 ans	155
8. Comparaison des taux circulants en hormones avec ceux rapportés dans d'autres populations à l'âge de sept ans.....	158
V. Perspectives	161
Références	162

Liste des Tableaux

Tableau 1. Pourcentage de détection et distribution des taux plasmatiques de chlordécone dans la population antillaise (Guadeloupe et Martinique)	51
Tableau 2. Stades de développement pubertaire de Tanner	75
Tableau 3. Stades de développement pubertaire de Tanner chez les enfants à l'âge de 7 ans	128
Tableau 4. Hormones et volume testiculaire (Tanner G) chez les garçons de la cohorte Timoun	130
Tableau 5. Hormones et développement des seins (Tanner B) chez les filles de la cohorte Timoun	131
Tableau 6. Hormones et développement de la pilosité (Tanner P) chez les filles de la cohorte Timoun	132
Tableau 7. Taux de détection et taux circulants des hormones chez les enfants de 7 ans de la cohorte TIMOUN d'origine caribéenne	134
Tableau 8. Distribution des taux circulants en TSH chez les enfants de 7 ans d'origine Caribéenne et dans d'autres populations d'âge similaire	135
Tableau 9. Distribution des taux circulants en fT3 chez les enfants de 7 ans d'origine Caribéenne et dans d'autres populations d'âge similaire	136
Tableau 10. Distribution des taux circulants en fT4 chez les enfants de 7 ans d'origine Caribéenne et dans d'autres populations d'âge similaire	137
Tableau 11. Distribution des taux circulants en IGF-1 chez les enfants de 7 ans d'origine Caribéenne et dans d'autres populations d'âge similaire	138
Tableau 12. Distribution des taux circulants en leptine dans la population d'étude à l'âge de 7 ans et comparaisons avec d'autres populations	140
Tableau 13. Distribution des taux circulants en adiponectine dans la population d'étude à l'âge de 7 ans et comparaisons avec d'autres populations	141

Tableau 14. Distribution des taux circulants en DHEA dans la population d'étude à l'âge de 7 ans et comparaisons avec d'autres populations.....	142
Tableau 15. Distribution des taux circulants en TT dans la population d'étude à l'âge de 7 ans et comparaisons avec d'autres populations	143
Tableau 16. Distribution des taux circulants en DHT dans la population d'étude à l'âge de 7 ans et comparaisons avec d'autres populations.....	144
Tableau 17. Distribution des taux circulants en E2 dans la population d'étude à l'âge de 7 ans et comparaisons avec d'autres populations	145

Liste des Figures

Figure 1. Structure chimique du chlordécone	20
Figure 2. Illustration du métabolisme du chlordécone dans l'organisme	39
Figure 3. Vue dorsale d'un adulte du charançon de bananier, <i>Cosmopolites sordidus</i>	42
Figure 4. Epanchage manuel du chlordécone dans les bananeraies.....	44
Figure 5. Espèces animales contaminées par le chlordécone en Guadeloupe (1977-1979).....	45
Figure 6. Cartographie des risques de contamination des sols et littoraux par le chlordécone en Guadeloupe.....	47
Figure 7. Cartographie des risques de contamination des sols et littoraux par le chlordécone en Guadeloupe.....	48
Figure 8. Transfert du chlordécone à partir des écosystèmes pollués vers la chaîne trophique	50
Figure 9. Distribution du chlordécone et autres polluants organochlorés dans le sang, la graisse et le lait chez des parturientes	53
Figure 10. Voies et sources de transfert du chlordécone présent dans les sols vers la population aux Antilles	54
Figure 11. Stades de Tanner chez les garçons et les filles	76
Figure 12. Orchidomètre de Prader	76

Liste des Abréviations

BMI	Body Mass Index
BPA	Bisphénol A
CART	Centre of Analytical Research and Toxicology
CAS	Chemical Abstracts Service
COM	Collectivité d'Outre-Mer
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CIRC	Centre International de Recherche sur le Cancer
DDE	Dichlorodiphényldichloroéthylène
DDT	Dichlorodiphényltrichloroéthane
DHEA	Déhydroépiandrostérone
DHT	Dihydrotestostérone
DSDS	Direction de la Santé et du Développement Social
E2	Œstradiol
EPA	Environmental Protection Agency
FSH	Follicle Stimulating Hormone, Hormone Folliculo-Stimulante
GABA	Gamma-Aminobutyric Acid, Acide Gamma-Aminobutyrique
IGF-1	Insuline-like Growth Factor 1
IMC	Indice de Masse Corporelle
INRA	Institut National de Recherche Agronomique
INSERM	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
LD	Limite de Détection
OMS	Organisation mondiale de Santé
OR	Odds Ratio
PCB	Polychlorobiphényles
PMI	Protection Maternelle et Infantile
POP	Polluant Organochloré Persistant
PTOM	Pays et Territoire d'Outre-Mer
SHBG	Sex Hormone-Binding Globulin

T3	Tri-iodothyronine
T4	Tétra-iodothyrosine ou thyroxine
TRH	Thyrotropin-Releasing Hormone
TSH	Thyréostimuline Hormone
TT	Testostérone

I. Introduction

A Le chlordécone

1. Généralités

1.1 Synthèse et propriétés physico-chimiques

Le chlordécone (1,1a,3,3a,4,5,5,5a,5b,6-Décachloro-octahydro-1,3,4-méthéno-2H-cyclobuta (cd) pentalen-2-one, n° CAS 143-50-0) est une molécule organochlorée, absente à l'état naturel dans l'environnement et qui a été synthétisée pour la première fois dans les années 1950. Le chlordécone a été produit en faisant réagir l'hexachlorocyclopentadiène et le trioxyde de soufre à chaud et sous pression en présence de pentachlorure d'antimoine comme catalyseur. Ensuite, le produit de réaction était hydrolysé avec un alcali aqueux puis neutralisé avec un acide. Finalement, le chlordécone était récupéré par centrifugation ou filtration et séchage à l'air chaud (Epstein, 1978). Il possède une structure chimique tridimensionnelle en cage avec dix atomes de chlore et une fonction cétone (**Figure 1**).

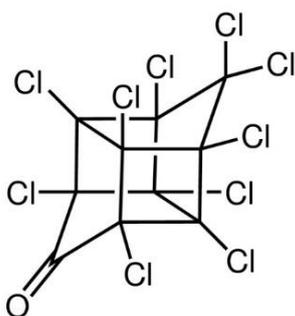


Figure 1. Structure chimique du chlordécone

Sa formule chimique est $C_{10}Cl_{10}O$ et sa masse molaire est de 490,63 g/mol. Il présente une stabilité thermique élevée supérieure à 350° C. Sa structure chimique et sa composition chimique lui confèrent des propriétés distinctives, notamment physico-chimiques, qui

détermineront son devenir dans l'environnement et sa toxico-cinétique (ou pharmaco-cinétique) et toxico-métabolisme (ou pharmaco-métabolisme) dans les organismes vivants.

Les principales propriétés physico-chimiques du chlordécone sont (ATSDR Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 2020) :

a) Une forte affinité et capacité de rétention pour les sols riches en carbone organique.

Le coefficient d'adsorption ou coefficient de partage avec le carbone organique (K_{oc}) mesure cette affinité. Il est défini par le rapport à l'équilibre entre la quantité absorbée d'une substance chimique par unité de poids de carbone organique du sol et la concentration de cette même substance en solution aqueuse. Le K_{oc} est exprimé en échelle logarithmique. Le Log K_{oc} du chlordécone est de 3,4, ce qui témoigne d'une forte affinité et rétention pour les sols organiques.

b) Une affinité élevée pour les composés hydrophobes. Le coefficient de partage octanol – eau (K_{ow}) mesure cette affinité. Il est défini par le rapport à l'équilibre entre la concentration d'une substance chimique dans de l'octanol et la concentration de cette même substance dans l'eau. Le K_{ow} est exprimé en échelle logarithmique avec, pour le chlordécone, une valeur élevée comprise entre 4,5 et 6. Un K_{ow} élevé est, d'une manière générale, un bon indicateur de la capacité d'une substance chimique à s'accumuler dans les compartiments riches en graisse d'un organisme. Cependant, comme cela sera détaillé plus loin, ce n'est pas vraiment le cas pour le chlordécone.

c) Une faible volatilité. La volatilité d'une substance est estimée par la mesure de sa pression de vapeur à une température définie. Pour le chlordécone, la volatilité est très faible, sa pression de vapeur étant inférieure à 3×10^{-7} mm Hg (4×10^{-5} Pa) à 25°C.

d) Une faible solubilité dans l'eau. Différentes estimations existent dans la littérature pour le chlordécone, allant de moins d'un mg/l jusqu'à 7 mg/l à une température de 25°C. Ces différences peuvent s'expliquer par le degré d'incertitude de certaines

mesures mais aussi par la capacité du chlordécone à se fixer à des microparticules riches en carbone organique présentes dans l'eau.

Pour résumer, le chlordécone est peu soluble dans l'eau, très faiblement volatile et présente une forte capacité de liaison avec le carbone organique.

1. 2 Usages

1.2.1 Formulation Képone ®

L'usage du chlordécone a commencé en 1958 aux Etats Unis sous le nom commercial de Kepone®. Il se présentait sous la forme d'une poudre solide, de couleur beige à blanche en fonction du degré de pureté. Sa formulation pouvait contenir 5 à 50 % de matière active. Il a été employé pour lutter contre les ravageurs des plantes ornementales et du tabac. Il a aussi été utilisé pour la protection des bâtiments contre les fourmis rouges, les courtilières ou les taupegrillons, les limaces, les escargots et également disposé dans des pièges à cafards et fourmis. Son usage n'a pas été autorisé aux Etats-Unis pour l'agriculture alimentaire sauf à Porto Rico où il a été employé dans les bananeraies pour lutter contre le charançon noir jusqu'en 1975. Son exportation a été autorisée jusqu'en 1975 dans divers pays d'Amérique Centrale, Afrique et Antilles françaises où il a été employé essentiellement en culture bananière. En outre, le chlordécone non formulé a été exporté dans la République Fédérale d'Allemagne, pour servir à la synthèse du Kelevan ®, un insecticide destiné principalement à combattre le doryphore de la pomme de terre (Maier-Bode, 1976). Le Kelevan ® a été distribué dans les pays de Europe de l'Est (et peut-être en Irlande) jusqu'à 1976.

Suite à un accident industriel qui s'est produit dans l'usine de production du chlordécone à Hopewell (Virginie, USA) en 1975, sa production, distribution, vente, exportation et importation ont été définitivement interdites aux Etats-Unis en 1976.

1.2.2 Formulation Curlone ®

Suite à l'arrêt de la production du chlordécone aux Etats-Unis, une compagnie française racheta le brevet auprès de la compagnie américaine Dupont de Nemours. Le chlordécone est ainsi réapparu sous la formulation commerciale Curlone ®, contenant 5 % de chlordécone. A partir de 1981 et avec l'autorisation de la France, il a été utilisé aux Antilles françaises, et dans une moindre mesure en Côte d'Ivoire et au Cameroun, pour la culture bananière. Aux Antilles, le chlordécone a été employé jusqu'en 1993 et dans les autres pays d'Afrique possiblement au-delà (1995 ou 1998) sans que la date puisse être formellement précisée.

2. Profil toxicologique

2.1 Toxicité expérimentale

Les premières données toxicologiques datent du début des années 1960. La Faculté de Médecine de Virginie réalisa, à la demande de la *Allied Chemical Corporation* des études de toxicité aiguë, sous-chronique et chronique¹ du chlordécone chez le rongeur. Les résultats de ces études, datés du 11 avril 1960 et du 1er juillet 1961, ont figuré dans le dossier d'autorisation et d'enregistrement du chlordécone comme pesticide (EPA, 1976). Elles montraient chez des animaux de laboratoire (rats) que l'exposition au chlordécone par voie orale entraînait des troubles neurologiques (tremblements corporels et des membres), une atrophie testiculaire et des lésions hépatiques considérées comme des carcinomes hépatocellulaires.

Dans les sous-sections suivantes, les principaux effets toxiques seront décrits. Pour simplifier le texte et sauf exceptions, les doses d'exposition ne seront pas indiquées. Dans un grand nombre de cas, il s'agit d'études réalisées à de fortes doses d'exposition afin de déterminer les

¹ La toxicité aiguë est celle observée sur une courte période de temps (heures ou jours) suite à l'administration d'une dose unique d'une substance. La toxicité sous-chronique est celle observée suite à l'administration répétée d'une substance sur une période de plusieurs semaines à quelques mois. La toxicité chronique est celle constatée suite à une exposition régulière à une substance sur une période de plusieurs années ou vie entière.

doses sans effets néfastes dans une perspective réglementaire afin de pouvoir étudier des mécanismes toxicologiques.

2.1.1 Effets neurologiques

Les effets neurologiques liés à l'exposition au chlordécone (principalement par voie orale) chez les animaux de laboratoire, notamment chez les rongeurs, ont été bien identifiés et rapportés par de nombreux auteurs (Faroon *et al.*, 1995; ATSDR Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 2020). Ces effets incluent des tremblements corporels, particulièrement à hauteur des membres entraînant une démarche erratique, ainsi qu'une hyperexcitabilité exprimée par une réponse accrue à des stimuli extérieurs (auditifs et tactiles). Ces signes neurologiques, observés à des doses relativement peu élevées (par exemple après 10 jours d'exposition à 2,5 mg/kg pc/j par voie orale chez le rat), ont été constatées chez la plupart des espèces animales étudiées (rongeurs, espèces avicoles). L'intensité des signes neurologiques était proportionnelle à la dose et à la durée d'exposition. Le caractère réversible a également été constaté après arrêt de l'exposition avec un temps de récupération proportionnel à l'intensité et à la durée des doses administrées (Huang, Ho and Mehendale, 1981).

2.1.2 Effets sur la reproduction et le développement

Chez le rat et la souris mâle, l'exposition au chlordécone entraîne une atteinte des paramètres spermatiques (diminution de la mobilité et concentration des spermatozoïdes) voire même une atrophie testiculaire (Larson *et al.*, 1979; Klingensmith and Mehendale, 1982; Linder *et al.*, 1983). Des effets similaires ont été rapportés chez le lapin (Epstein, 1978) et la caille (Eroschenko and Wilson, 1975; Eroschenko, 1978).

Chez le rat et la souris femelle, l'exposition au chlordécone entraîne un allongement de l'œstrus, une diminution de l'ovulation, une diminution du nombre de follicules de taille normale ou médiane et une augmentation des follicules antraux (Pinkston and Uphouse, 1987; Swartz, Eroschenko and Schutzmann, 1988; Swartz and Mall, 1989). Des observations similaires ont été rapportées chez le poisson-chat (Srivastava and Srivastava, 1994).

Des études réalisées chez des poules pondeuses et chez la caille ont montré que la présence de chlordécone dans l'alimentation entraînait une diminution du succès de leur reproduction, comprenant une réduction de la taille de pontes, une fragilité des coquilles, un faible taux d'éclosion et une faible espérance de vie des poussins (Naber and Ware, 1965; McFarland and Lacy, 1969; Eroschenko and Place, 1977; Eroschenko and Hackmann, 1981). Chez les rongeurs, le chlordécone entraîne également une diminution de la fréquence, du nombre et de la taille des portées (Good, Ware and Miller, 1965; Huber, 1965; Cannon and Kimbrough, 1979).

Chez les rongeurs, l'exposition au chlordécone pendant la gestation entraîne une augmentation des morts in utero, une diminution de la viabilité postnatale, une diminution du poids fœtal ou néonatal. A des doses élevées d'exposition, des retards d'ossification et des malformations telles que l'élargissement des cavités pyéliquies, une dilatation des ventricules cérébraux, des pieds bots et une absence de descente testiculaire sont observés (Chernoff and Rogers, 1976; Chernoff *et al.*, 1979). Des effets sur le développement de la descendance ont été également rapportés. Ils concernent la sphère reproductive telles que l'ouverture vaginale précoce (Sierra and Uphouse, 1986), l'absence d'ovulation et l'allongement de l'œstrus (Gellert and Wilson, 1979), les comportements sexuels et sociaux à l'âge adulte (Laessig *et al.*, 2007; Lian *et al.*, 2020), et des troubles neurologiques (tremblements des membres) et neurocomportementaux (déficits de mémoire, retards d'apprentissage, réponse altérée à des situations de stress, modification des comportements d'évitement actifs) au cours de la vie néonatale et post-natale

précoce (Seth, Agrawal and Bondy, 1981; Mactutus, Unger and Tilson, 1982, 1984; Rosecrans *et al.*, 1982; Squibb and Tilson, 1982; Tilson, Squibb and Burne, 1982; Mactutus and Tilson, 1984, 1985; Tilson, Shaw and McLamb, 1987). Des effets similaires ont été constatés chez la caille (Gildersleeve *et al.*, 1987). S'agissant des troubles neurocomportementaux, un dimorphisme sexuel a été fréquemment observé chez le rongeur (Cooper, Vodcnik and Gordon, 1985; Mactutus and Tilson, 1985; Sierra and Uphouse, 1986).

Des travaux récents chez la souris ont montré que l'exposition au chlordécone à de faibles doses au cours de la gestation induit chez la descendance mâle des altérations des cellules germinales transmissibles aux générations suivantes (Gely-Pernot *et al.*, 2018), et chez la descendance femelle un retard pubertaire, une diminution des follicules primordiaux et une augmentation du nombre de follicules atrétiques (Legoff *et al.*, 2019).

Un passage du chlordécone dans le lait a été décrit pour la première fois chez des vaches laitières après exposition au chlordécone *via* l'alimentation à de faibles doses ne provoquant pas de symptômes. Trois mois après l'arrêt de l'exposition, une grande partie de la molécule a été éliminée et seulement quelques traces demeuraient détectables (Smith and Arant, 1967). Chez le rat, le chlordécone traverse également la barrière placentaire et est présent dans le lait (Kavlock *et al.*, 1980).

2.1.3 Effets cancérigènes

Une première étude réalisée par la Faculté de Médecine de Virginie (cité dans (EPA, 1976)) a rapporté que l'exposition chronique (de 1 à 2 ans) au chlordécone par voie orale chez des rats albinos induisait des lésions hépatiques de type carcinome hépatocellulaire, autant chez les mâles que chez les femelles, alors qu'aucun des animaux témoins ne présentait de lésions tumorales hépatiques, les différences étant statistiquement significatives. Le National Cancer Institute (*Carcinogenesis Program, Division of Cancer Cause and Prevention*) entreprit par la

suite une étude détaillée de cancérogenèse chez le rat Osborne-Mendel et la souris B6C3F1, menée sur une période de 80 semaines d'exposition par voie orale au chlordécone (NTP National Toxicology Program, 1976; Reuber, 1978, 1979b, 1979a). La survenue de carcinomes hépatocellulaires a été retrouvée plus élevée, de manière statistiquement significative, chez les rats et chez les souris.

D'autres tumeurs ont été signalées chez les animaux exposés, mais leur faible nombre n'a pas permis d'établir une différence significative avec les animaux témoins, lesquels par ailleurs n'ont développé aucune tumeur.

Sur la base de ces études, plusieurs organismes se sont prononcés sur le potentiel cancérogène du chlordécone. Le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) a établi en 1979 qu' « *il existe des preuves suffisantes pour considérer que le chlordécone est cancérogène chez la souris et le rat. En l'absence de données adéquates chez l'humain, il est raisonnable, à des fins pratiques, de considérer le chlordécone comme s'il présentait un risque cancérogène pour l'être humain* (IARC Working Group on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans: Some Halogenated Hydrocarbons. and International Agency for Research on Cancer., 1979). Son classement dans la catégorie 2B (peut-être cancérogène pour l'humain) est intervenu en 1987 sur des critères qui ne correspondent plus à ceux actuellement en vigueur. Depuis, aucune actualisation de sa catégorisation n'a été faite par le CIRC.

2.1.4 Autres effets

Les études chez des rongeurs ont montré une perte de poids dose-dépendante (Cannon and Kimbrough, 1979) accompagnée d'une perte de la masse grasseuse sans modification des apports alimentaires et caloriques (Klingensmith and Mehendale, 1982). De même, une diminution de la température corporelle a été constatée (Hsu *et al.*, 1986; Cook *et al.*, 1987). Chez le rongeur, des lésions rénales de type glomérulosclérose accompagnées d'une protéinurie

ont été observées chez les rongeurs mais pas dans d'autres espèces (Larson *et al.*, 1979). Cet effet a été constaté suite à une relative faible dose d'exposition par voie orale de 50 µg/Kg de poids corporel et par jour. Le chlordécone induit des dysfonctionnements hépatiques en lien avec une hépatomégalie (Mehendale, 1981). Finalement il présente la caractéristique assez unique de potentialiser les effets d'agents chimiques ou biologiques hépatotoxiques (Curtis, Williams and Mehendale, 1979; Curtis and Mehendale, 1980; Mehendale, 1989; Tabet *et al.*, 2016, 2018).

2.2 Toxicité humaine

La toxicité du chlordécone chez l'être humain a été mise en évidence pour la première fois en 1975 à la suite d'un épisode d'empoisonnement des employés de l'usine de fabrication du Kepone® à Hopewell aux États-Unis (Cannon *et al.*, 1978). Dans des circonstances déplorables d'hygiène industrielle, les employés du secteur de la production ont été exposés par voie orale et respiratoire (ingestion et aspiration de poussières de chlordécone) mais aussi par contact cutané. Majoritairement de sexe masculin, plusieurs dizaines d'employés ont montré des signes et symptômes de toxicité prolongée qui furent regroupés sous le terme du syndrome du Képone ou Képone-Shake (Cannon *et al.*, 1978; Cohn *et al.*, 1978; Taylor *et al.*, 1978; Guzelian *et al.*, 1980; Guzelian, 1982, 1992; Taylor, 1982, 1985).

2.2.1 Symptomatologie

La symptomatologie impliquait principalement le système nerveux avec comme signe cardinal des tremblements intentionnels appendiculaires des membres supérieurs pouvant s'étendre aux membres inférieurs et entraînant une démarche ataxique, des dysfonctionnements oculomoteurs (opsoclonus : mouvements oculaires multidirectionnelles sans atteinte de l'acuité visuelle), des troubles de l'élocution, des signes d'irritabilité et troubles de l'humeur, des hallucinations

visuelles et auditives et une perte de la mémoire récente (amnésie antérograde). Chez certains, une hypertension intracrânienne accompagnée d'un œdème papillaire a été observée. Cependant, la survenue de crises d'épilepsie n'a jamais été constatée. Sur le plan histologique, des biopsies nerveuses effectuées sur les cas les plus graves, présentaient une augmentation des corpuscules de Reich-Elzholz, une réduction des fibres axonales, surtout celles faiblement ou non myélinisées, et également des détériorations ultra-structurales de la cellule de Schwann.

Des atteintes testiculaires ont été observées se traduisant par un faible nombre de spermatozoïdes et un pourcentage réduit de spermatozoïdes mobiles. Des biopsies testiculaires ont montré une réduction des spermatides, des spermatocytes et des spermatozoïdes mais sans modification des taux circulants de testostérone, de FSH et de LH. A noter qu'aucun impact sur la fécondité de ces hommes a été rapporté.

Les ouvriers les plus affectés présentaient une hépatomégalie parfois accompagnée d'une splénomégalie. Les biopsies hépatiques ont montré un accroissement du réticulum endoplasmique lisse, interprété comme une augmentation de l'activité enzymatique des cellules hépatiques, une accumulation de lipofuscine témoignant de la présence de débris cellulaires d'origine lysosomiale, des inclusions mitochondriales paracrystallines, une réaction inflammatoire modérée, une vacuolisation des noyaux, et une faible fibrose portale. La clearance de la bromosulfophtaleïne, témoin de la fonction excrétrice biliaire, n'était pas perturbée et les taux sériques des indicateurs hépatiques comme la bilirubine, l'albumine, l'alanine et l'aspartate aminotransférase, la gamma-glutamyltransférase et les phosphatases alcalines étaient normaux, témoignant ainsi d'un fonctionnement hépatique normal. Inversement, l'activité enzymatique microsomiale était augmentée, mise en évidence par une augmentation d'acide glucarique dans l'excrétion urinaire et de la demi-vie de l'antipyrine sanguine. Ces signes biologiques reflètent, tout comme l'hépatomégalie, un processus

fonctionnel d'adaptation hépatique en réaction à une importante imprégnation de chlordécone dans le foie et non pas d'une hépatotoxicité à proprement parler.

Des atteintes musculaires ont été décrites et caractérisées par une faiblesse musculaire générale associée à une marche ataxique et à des défauts de coordination motrice. Des analyses histologiques et biochimiques de biopsies musculaires illustraient un tableau correspondant à un trouble myopathique sans pouvoir conclure si le chlordécone avait affecté ces structures directement ou s'il s'agissait d'une conséquence des troubles neurologiques.

D'autres symptômes et signes cliniques ont été constatés. Parmi eux, des douleurs thoraciques pleurales non objectivées par radiologie et sans atteintes respiratoires fonctionnelles, des douleurs articulaires, des céphalées, une perte de poids, des atteintes dermatologiques avec des irritations et des éruptions cutanées. En contrepartie, il n'y a pas eu de manifestations cardiovasculaires, rénales, gastro-intestinales, hématologiques, thyroïdiennes, surrénaliennes, immunologiques, glycémiques ou des modifications de la température corporelle.

2.2.2 Traitements et évolution

Face à ce tableau clinique, et en l'absence de traitements spécifiques, seuls des traitements symptomatiques ont été employés. Se basant sur des observations expérimentales qui montraient une élimination du chlordécone par les voies biliaires et sa réabsorption intestinale (recirculation entéro-hépatique), l'administration par voie orale de cholestyramine fut proposée pour diminuer l'imprégnation des patients les plus contaminés et affectés. La cholestyramine est un échangeur d'ions qui a la capacité de se fixer à des molécules lipophiles dans la lumière intestinale et ainsi empêcher leur absorption par la paroi de l'intestin. En se fixant au chlordécone, la cholestyramine empêche la réabsorption intestinale et favorise ainsi l'élimination par les fèces (Boylan, Egle and Guzelian, 1978).

Des essais cliniques ont montré que l'administration journalière de cholestyramine à des doses journalières comprises entre 16 et 24 g pendant 5 mois permettait d'accélérer la décontamination spontanée des patients en augmentant l'excrétion fécale. La demi-vie du chlordécone dans le sang, estimée à 165 jours, s'est vue réduite à 80 jours chez les patients traités (Cohn *et al.*, 1978). Parallèlement, la demi-vie du chlordécone dans la graisse sous-cutanée s'est vue réduite à 64 jours alors qu'elle était de 125 jours chez les patients non traités. Le traitement a permis d'augmenter l'excrétion fécale du chlordécone d'un facteur 3 à 18 fois selon les sujets. L'un des effets secondaires de la cholestyramine étant celui de diminuer de manière importante l'absorption intestinale de substances lipophiles, le traitement des patients incluait une dose journalière de 5 mg vitamine K et d'un complexe multi-vitaminique.

Après arrêt de l'exposition, la plupart des symptômes et signes cliniques ont régressé au fil des années et de manière parallèle avec la diminution des concentrations de la molécule dans le sang. Ces personnes ont fait l'objet d'un suivi sur une dizaine d'années et aucune pathologie tumorale n'a été observée. Aucun décès n'a été déclaré en lien direct avec l'intoxication au chlordécone.

2.2.3 Impact sur la population générale

Une partie de la population résidente de la ville de Hopewell a été contaminée par la dispersion des poussières de chlordécone à partir de l'usine de production. Cependant, leurs niveaux d'exposition estimés par la mesure de la concentration plasmatique en chlordécone étaient de 100 à 1000 fois inférieurs à ceux des travailleurs présentant des signes cliniques d'intoxication (Cannon *et al.*, 1978). Aucun effet aigu n'a été rapporté parmi la population résidente de Hopewell ni de malformations à la suite des grossesses. Cependant, aucun suivi de cette population n'a eu lieu ni sur le moyen ni sur le long terme.

2.3 Modes d'action toxicologiques

Des études menées *in vitro* et *in vivo* sur des rongeurs (rat et souris), lagomorphes (lapins) et le poisson chat ont permis d'identifier plusieurs mécanismes d'action susceptibles d'expliquer le profil toxicologique du chlordécone chez l'animal et chez l'Homme.

2.3.1 Cibles neurologiques

Le chlordécone possède la capacité d'inhiber de nombreuses ATPases mitochondriales (Na^+/K^+ , Mg^{2+} et Ca^{2+} dépendantes) agissant sur la phosphorylation oxydative dans divers tissus et organes (muscles, cœur, foie, érythrocytes) ainsi que celles situées sur les terminaisons synaptiques au niveau du cerveau. Il inhibe également la capture/recapture et le stockage de multiples neurotransmetteurs tels que la norépinephrine (ou noradrénaline), la dopamine, la sérotonine et le GABA (acide Gamma-Amino-Butyrique), la capture du calcium par les mitochondries et les synaptosomes (terminaisons synaptiques isolées) et la production de calmoduline dans le cerveau (Desaiah and Koch, 1975; Desaiah, Ho and Mehendale, 1977; Desaiah, 1980, 1981, 1982; Desaiah *et al.*, 1980; Mishra, Koury and Desaiah, 1980; Maier and Costa, 1990). Il a été montré chez le rongeur adulte que l'amplitude des troubles neurologiques, notamment les tremblements et l'incoordination motrice, étaient proportionnels au degré d'inhibition des ATPases et aux concentrations de chlordécone dans le cerveau et le sang (Jordan *et al.*, 1981; Wang, Ho and Mehendale, 1981).

Les rongeurs nouveau-nés présentent une plus grande sensibilité des ATPases cérébrales au chlordécone que les animaux adultes (Jinna, Uzodinma and Desaiah, 1989) et qui s'accompagne à un âge plus avancé d'une réduction des concentrations de neuropeptides telles que la Met-5 enképhaline et la β -endorphine (Hong and Ali, 1982; Rosecrans *et al.*, 1985).

2.3.2 Cibles génotoxiques et cancérigènes

Les études expérimentales suggèrent que le chlordécone n'est ni mutagène ni génotoxique sur des bactéries ou sur des cultures primaires d'hépatocytes de rat (ATSDR Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 2020). Un effet clastogène (aberration de la structure chromosomique) n'a pas été retrouvé dans un essai létal dominant sur des cellules germinales mâles de rat (Simon *et al.*, 1986). Le NTP (NTP National Toxicology Program, 1976) mentionne cependant que des tests cytogénétiques basés sur des échanges entre chromatides sœurs et de mutation génique *in vitro* sur cellules de lymphomes de souris se sont avérés positifs.

Des études *in vivo* ont montré que le chlordécone agit principalement comme promoteur tumoral plutôt que comme initiateur (Sirica *et al.*, 1989). Cette capacité du chlordécone à agir comme promoteur tumoral, tout comme à favoriser la progression et l'invasion tumorale est confortée par un ensemble d'autres observations telles que l'inhibition des communications intercellulaires (Tsushimoto *et al.*, 1982; Caldwell and Loch-Carusio, 1992), l'inhibition des jonctions adhérentes associée à la diminution des taux de E-cadhérine et de β -caténine impliquées dans l'adhésion cellulaire (Starcevic *et al.*, 2001), l'induction enzymatique de cytochromes P450, CYP3 (A4) et 2B (1,2,6) hépatocytaires (Mehendale, 1977; Kocarek, Schuetz and Guzelian, 1991, 1994), la stimulation de l'activité des protéines kinases C (PKC) (Rotenberg and Weinstein, 1991) et de l'activité de l'ornithine décarboxylase (Kitchin and Brown, 1989), l'augmentation de l'expression du récepteur CXCR4 et de la protéine d'adhésion VCAM-1 (Wang *et al.*, 2007). L'inhibition de plusieurs activités ATPases ainsi que la distribution du Ca^{2+} intracellulaire pourraient également favoriser la prolifération cellulaire (Inserm, 2021). Le chlordécone présente également des propriétés pro-angiogéniques indéniables (Clere *et al.*, 2012). Sur des souris *nude* xéno-greffées avec des cellules tumorales humaines de la prostate (PC3), le chlordécone induit une augmentation de la taille des tumeurs

prostatiques et une augmentation de la néo-vascularisation tumorale (Alabed Alibrahim *et al.*, 2020). Une publication récente rapporte des effets épigénétiques trans-générationnels observés sur la prostate murine après exposition gestationnelle au chlordécone (Legoff *et al.*, 2021). Les auteurs ont observé une augmentation du nombre d'animaux porteurs de néoplasies intraépithéliales prostatiques chez les générations F1 et F3. Chez l'homme, ces lésions lorsqu'elles sont de haut grade, sont fortement suspectées de constituer des précurseurs du cancer de la prostate.

2.3.3 Cibles hormonales

Une première étude chez la caille a montré un effet central du chlordécone sur la production de la FSH (McFarland and Lacy, 1969). Par la suite, des travaux portant sur la caille et la poule pondeuse ont montré que l'exposition du chlordécone sur des animaux immatures provoque une hypertrophie des oviductes (Eroschenko and Wilson, 1974, 1975). Par ailleurs, chez la ratte immature ou ovariectomisée, le chlordécone stimule la croissance utérine (Gellert, 1978). Ces premières observations ont suggéré que le chlordécone présenterait des propriétés hormonales de type œstrogénique. Depuis, de très nombreux travaux *in vivo* et *in vitro* ont confirmé les caractères œstrogéniques du chlordécone (Palmiter *et al.*, 1977; Palmiter and Mulvihill, 1978; Bulger, Muccitelli and Kupfer, 1979; Hammond *et al.*, 1979; Eroschenko and Palmiter, 1980; Eroschenko, 1981; Kocarek, Schuetz and Guzelian, 1994; Petit *et al.*, 1997; Bolger *et al.*, 1998; Kuiper *et al.*, 1998; Scippo *et al.*, 2004; Okubo *et al.*, 2004). Le chlordécone stimule la production des protéines dans le blanc d'œufs, une particularité propre aux œstrogènes. Le tamoxifène, un anti-œstrogène connu pour inhiber de manière compétitive la liaison de l'œstradiol à son récepteur, parvient à interrompre ce mécanisme (Palmiter and Mulvihill, 1978). Il est agoniste vis-à-vis du récepteur alpha des œstrogènes (ER α) et antagoniste vis-à-vis du récepteur beta des œstrogènes (ER β) (Palmiter and Mulvihill, 1978; Hammond *et al.*,

1979; Kocarek, Schuetz and Guzelian, 1994; Kuiper *et al.*, 1998; Lemaire, Mnif, Mauvais, *et al.*, 2006).

Le chlordécone interagit également de manière indirecte avec les voies de signalisation œstrogéniques. Il induit l'expression dans le tissu utérin murin de Bip, une protéine induite de manière spécifique par l'œstradiol (Ray *et al.*, 2007). Cette induction facilite la liaison de Bip à l'ER α , permettant de contrôler l'expression de gènes ER α -dépendants. Cela suggère que des protéines comme Bip pourraient agir comme amplificateurs des propriétés œstrogéniques de molécules ayant une faible affinité pour ER. Le chlordécone active également l'expression du gène œstrogéno-sensible de la lactoferrine chez une souris pour laquelle ER α a été inactivé (Das *et al.*, 1997, 1998), un effet qui n'est pas inhibé par les antagonistes habituels de ER α . Il se lie et active également le récepteur membranaire aux œstrogènes GPR-30 (Thomas and Dong, 2006). Une étude *in vitro* a par ailleurs montré que le chlordécone inhibe l'activité de l'aromatase de cellules embryonnaires en culture et de fractions microsomiales d'extraits placentaires ou de l'enzyme purifiée (Benachour *et al.*, 2007).

Le chlordécone présente une faible affinité pour le récepteur aux androgènes (Okubo *et al.*, 2004). Sur des extraits cytosoliques de prostate ventrale de rat, le chlordécone présente également une très faible capacité à déplacer la liaison de l'androgène synthétique IR1881 au récepteur aux androgènes (Kelce *et al.*, 1995). Le chlordécone présente une activité androgénique sur des cellules PC-3 transfectées exprimant le récepteur humain aux androgènes; le chlordécone seul n'a aucun effet, mais il inhibe partiellement l'activation générée par la liaison de la dihydrotestostérone (Schrader and Cooke, 2000). Le chlordécone présente également des propriétés de type progestagène (Eckols, Williams and Uphouse, 1989; Das and Thomas, 1999) en interagissant avec le récepteur à la progestérone (Scippo *et al.*, 2004) et en inhibant la liaison de la progestine R5020 (agoniste du récepteur A de la progestérone) (Vonier *et al.*, 1996). Finalement, le chlordécone active également le « Pregnane X Receptor » (PXR)

(Lemaire, Mnif, Mauvais, *et al.*, 2006; Lemaire, Mnif, Pascussi, *et al.*, 2006; Lee *et al.*, 2008).

Toutes ces caractéristiques font que le chlordécone est considéré comme un perturbateur endocrinien (Multigner *et al.*, 2018).

3. Toxicocinétique

La toxicocinétique couvre l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion d'un composé chimique dans l'organisme.

S'agissant de l'absorption, trois voies d'exposition sont à envisager : aérienne ou respiratoire, cutanée et orale. Du fait de sa faible pression de vapeur, l'inhalation en phase vapeur doit être considérée comme négligeable. Par contre, de par la capacité du chlordécone à se fixer à des microparticules de matière organique, l'inhalation de particules contaminées est envisageable. L'absorption du chlordécone par voie cutanée est considérée comme faible sauf sur une peau lésée. L'absorption par voie orale, notamment par l'ingestion d'aliments contaminés, apparaît comme la plus pertinente du fait d'une importante biodisponibilité liée à son excellente absorption par la paroi du tractus intestinal estimée à plus de 90 %.

Après absorption au niveau du tractus intestinal, le chlordécone est transféré vers le foie par le système porte et se distribue dans l'ensemble des tissus de l'organisme. L'analyse détaillée des tissus et fluides biologiques humains a montré que la plus forte concentration de chlordécone se situait dans le foie. Les ratios des concentrations en chlordécone de divers tissus par rapport au sang étaient pour le foie, les graisses, les muscles et la bile respectivement de 15, 6,7, 2,9 et 2,5 (Cohn *et al.*, 1978). Ces coefficients de partage, en particulier celui concernant les graisses, sont très inférieurs à ceux attendus pour une substance apparemment très lipophile, compte tenu de son K_{ow} élevé. Cela s'explique par le fait que le chlordécone se lie préférentiellement à certaines protéines hépatiques (*Chlordecone Binding Proteins*), mais aussi au fait que son transport plasmatique est assuré préférentiellement par l'albumine et par les lipoprotéines de haute densité (HDL), contrairement aux autres organochlorés lipophiles qui se lient préférentiellement aux lipoprotéines VLDL et LDL (Skalsky *et al.*, 1979; Soine *et al.*, 1982).

Chez les travailleurs exposés de Hopewell, la demi-vie plasmatique du chlordécone dans le sang, après arrêt complet de l'exposition, a été estimée en moyenne à 165 jours avec une certaine variabilité selon les individus (Adir, Caplan and Thompson, 1978; Cohn *et al.*, 1978).

La demi-vie dans le tissu adipeux a été estimée en moyenne à 120 jours (Cohn *et al.*, 1978).

Le chlordécone est excrété dans la bile principalement sous la forme d'un métabolite (chlordécone alcool) et conjugué à un glucuronide (Cohn *et al.*, 1978). La réduction de la fonction cétone en fonction alcool est catalysée par une enzyme hépatique cytosolique de type aldo-keto réductase et dénommée chlordécone réductase ou AKR1C4 (Molowa *et al.*, 1986; Molowa, Shayne and Guzelian, 1986; Winters, Molowa and Guzelian, 1990). Néanmoins, à peine 5 % du chlordécone présent dans la bile se retrouve dans les selles, la molécule subissant à nouveau un cycle entéro-hépatique après oxydation et dé-glucuroconjugaison dans la lumière intestinale (Blanke *et al.*, 1978; Fariss *et al.*, 1980). Dans les fèces, le chlordécone est retrouvé principalement sous une forme inchangée (chlordécone natif) et, dans des proportions moindres, sous la forme de chlordécone-alcool et glucuro-conjugué. Ce profil toxicocinétique et métabolique a été retrouvé de manière similaire chez les mammifères étudiés (rongeurs, porcins, bovins, caprins etc.), avec parfois des différences concernant le temps de demi-vie plasmatique (souvent plus court que chez l'être humain) (Egle *et al.*, 1978; Houston *et al.*, 1981; Soine, Blanke and Schwartz, 1983).

La chlordécone réductase a été mise en évidence chez l'homme, le cochon, la gerbille et le lapin mais pas chez le rat, la souris, le cochon d'inde ou le hamster (Molowa *et al.*, 1986; Winters, Molowa and Guzelian, 1990). Dans ces espèces, l'élimination biliaire est donc restreinte au chlordécone natif. Chez la gerbille, l'exposition au chlordécone induit l'expression et la synthèse de la chlordécone réductase (Molowa *et al.*, 1986).

La **Figure 2** illustre les principales caractéristiques de la toxicocinétique du chlordécone.

DEVENIR DU CHLORDECONE DANS L'ORGANISME

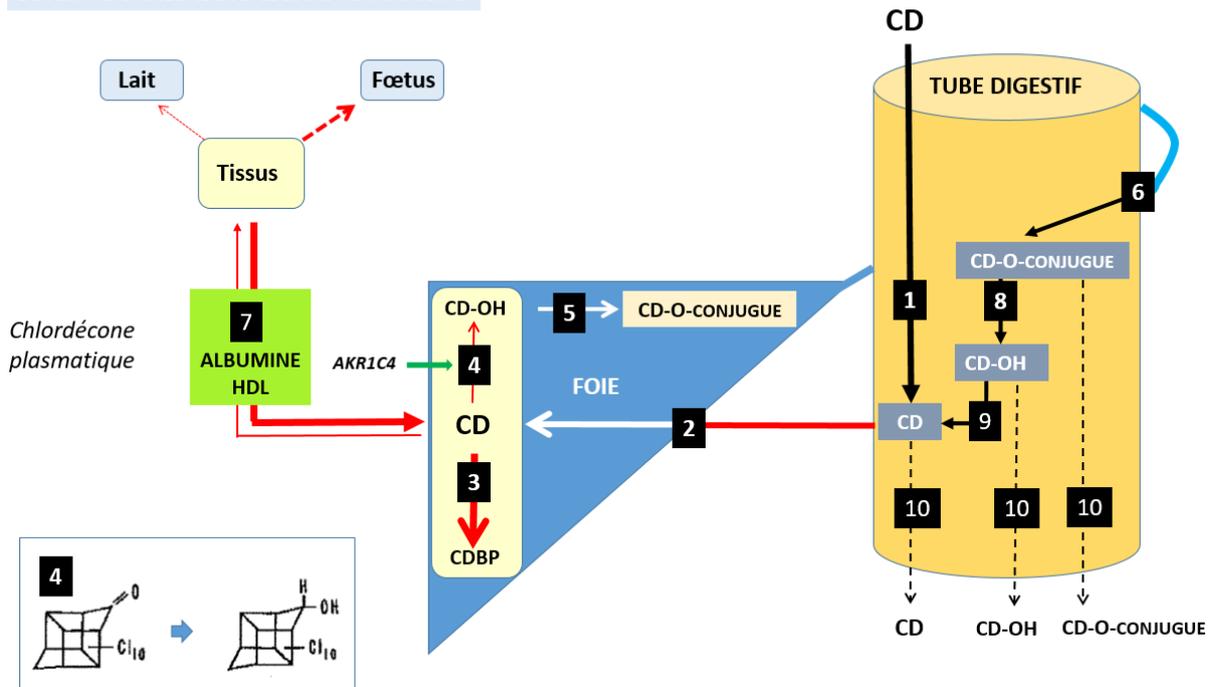


Figure 2. Illustration du métabolisme du chlordécone dans l'organisme

(CD : Chlordécone ; CD-OH : Chlordécone alcool ; CD-O-conjugué : Chlordécone glucuro-conjugué ; CDBP : Chlordécone Binding Protein)

1 : Absorption par la paroi intestinale (> 90%). **2** : Transport vers le foie par le système porte (premier passage hépatique). **3** : Liaisons du chlordécone aux CDBP et stockage hépatique. **4** : Réduction par la chlordécone réductase. **5** : Glucuro-conjugaison de la forme réduite. **6** : Excrétion biliaire. **7** : Transport plasmatique associé à l'albumine et aux lipoprotéines HDL et distribution dans les tissus ; Le chlordécone est associé au transport centripète du cholestérol. **8** : dé-conjugaison par la flore microbienne intestinale ; **9** : réoxydation par la flore microbienne intestinale puis réabsorption. **10** : Elimination par les fèces.

4. Contexte Antillais

4.1 Les Antilles

Les Antilles françaises font partie de l'arc antillais situé entre la mer des Caraïbes et l'Océan Atlantique. Elles sont constituées par l'archipel de la Guadeloupe, l'île de la Martinique et les « îles du Nord » Saint-Martin et Saint-Barthélemy. La Guadeloupe et la Martinique sont distantes de 170 km, séparées par l'île anglophone de la Dominique. Saint-Martin et Saint-Barthélemy sont situées à respectivement 260 et 230 km au nord de la Guadeloupe.

La Guadeloupe est une région et un département français de 1628 km² et compte 5 îles avec une population totale de 379 710 habitants au 1^{er} janvier 2020 (INSEE, 2021). L'île principale ou Guadeloupe « continentale » (avec une superficie de 1434 km²) est constituée de la Basse-Terre et de la Grande-Terre, deux îles séparées par un étroit bras de mer nommé la Rivière Salée. La Basse-Terre, qui est montagneuse et recouverte d'une forêt tropicale, est située au Sud-Ouest, elle est dominée par la Soufrière, un volcan toujours en activité qui culmine à 1467m d'altitude. La Grande-Terre, située au Nord-Est, est globalement plate et d'origine corallienne, et qui comprend en son milieu les « Grands Fonds », un paysage vert de collines et de vallons, formés des résidus d'un atoll surélevé. Le reste de l'archipel est formé par les dépendances des Saintes, de Marie-Galante et de la Désirade pour une superficie de 194 km². La Martinique est une île unique qui s'étend sur 1128 km², entourée par l'île de la Dominique au nord à 41 km et l'île de Sainte Lucie au sud à 32,5 km. Elle est d'origine volcanique et caractérisée par un relief diversifié avec le Nord marqué par l'humidité d'une forêt tropicale et le Sud par un paysage aride. Le volcan de la montagne Pelée se trouvant au Nord représente le point culminant de l'île avec une hauteur de 1397 m. L'île de la Martinique comptait 368 783 habitants au 1er janvier 2018 (INSEE, 2020).

La partie française de Saint-Martin au Nord, ayant le statut de collectivité d'outre-mer (COM) depuis le 15 juillet 2007, couvre 53 km² des 93 km² de l'île qu'elle partage avec la partie

néerlandaise au Sud. L'île est principalement composée de nombreux mornes, le plus haut étant de 424 m, et de vallées. Il n'y a pas de rivières sur l'île, l'eau douce peut être retrouvée dans les nappes phréatiques, dans quelques sources et mares dans les vallées. Au 1^{er} janvier 2013, la COM de Saint-Martin compte 35 600 habitants selon l'INSEE (INSEE, 2017).

L'île de Saint-Barthélemy se trouve à 20 km à l'est-sud-est de Saint-Martin et est depuis le 1^{er} janvier 2012 un pays et territoire d'outre-mer (PTOM). Il s'agit d'une île d'origine volcanique d'une superficie totale de 24 km², incluant ses îlets environnants. Les paysages sont arides résultant d'un taux faible de précipitations et d'absence de sources d'eau douce naturelle. Au 1^{er} janvier 2018 l'île comptait 10 124 habitants selon l'INSEE (INSEE, 2018).

La majorité de la population des Antilles françaises (de l'ordre de 90%) partage une ascendance d'Afrique sub-saharienne, liée à l'esclavage entre le XVII^{ème} et XIX^{ème} siècle. Le reste de la population partage des ascendances Indiennes, Européennes, du Moyen-Orient (Syrie, Liban) et dans une moindre mesure asiatique.

Les principaux axes de l'économie des Antilles sont le commerce, le BTP, le tourisme, l'industrie et l'administration publique, avec une prédominance du secteur tertiaire. L'agriculture, antérieurement le principal secteur économique, constitue toujours une activité non négligeable avec une prédominance de la culture bananière et de la canne à sucre. Depuis plusieurs années il existe une évolution vers l'élevage, la floriculture et les cultures maraichères.

4.2 Usage du chlordécone

L'agriculture bananière constitue, depuis le milieu du 20^{ème} siècle, une activité économique importante aux Antilles. D'une manière générale, le climat tropical des Antilles (température et humidité élevées) favorise le développement de nuisances parasitaires, ce qui a son tour affecte la productivité agricole. Il en résulte un usage important de produits phytosanitaires

(pesticides), notamment insecticides. Au cours des années 1970, les récoltes bananières ont été particulièrement menacées, d'un part par des saisons cycloniques répétées contribuant à la destruction de nombreuses bananeraies et à la prolifération de nuisances parasites et, d'autre part, par une augmentation de la résistance de ces nuisances parasites aux pesticides utilisés jusque-là. Les propriétaires des plantations étaient dans la recherche urgente de trouver une solution efficace contre le charançon noir du bananier qui était la menace principale de la banane (**Figure 3**).

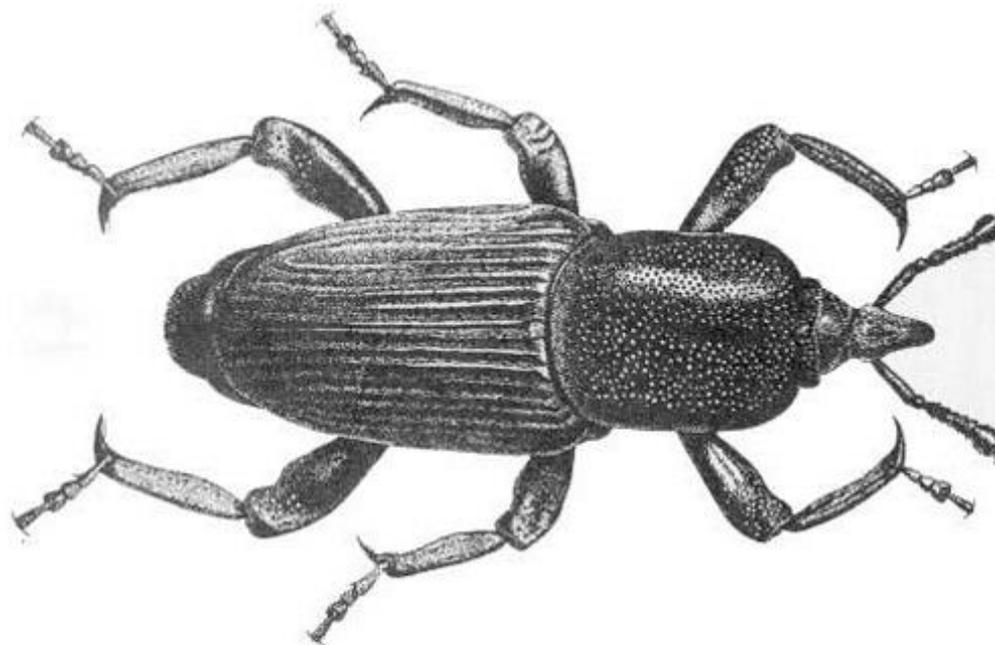


Figure 3. Vue dorsale d'un adulte du charançon de bananier, *Cosmopolites sordidus* (Germar)

Illustration par FDACS - Division de l'industrie végétale Florida Department of Agriculture & Consumer Services - Division of Plant Industry

4.2.1 Autorisations

Une première demande d'autorisation en France a eu lieu en 1968 et son examen par le Comité d'Etudes des Produits Antiparasitaires à Usage Agricole a donné un avis défavorable (14 juin 1968), qui a été par la suite confirmé par la Commission d'Etudes de l'Emploi des Toxiques en

Agriculture le 27 juin 1968. L'année suivante, cette même commission réitéra son avis défavorable (en janvier et en novembre 1969). C'est finalement le 2 février 1972 que le Comité d'Etudes des Produits Antiparasitaires à Usage Agricole a autorisé provisoirement la vente du Képone ® contenant 5% de chlordécone sur le marché français (Joly, 2010; Fintz, 2011).

L'emploi du chlordécone sous la formulation Képone ® a débuté aux Antilles en 1973 et a continué jusqu'en 1976 (date de fermeture de la seule usine de production aux Etats Unis en 1976) voire jusqu'en 1977 du fait de l'écoulement des stocks. En 1981, la Commission des Toxiques autorisa une nouvelle formulation (Curlone ®) à base de 5% de chlordécone pour la culture bananière aux Antilles. Bien que cette autorisation fut retirée le 1^{er} février 1990, des dérogations ministérielles ont permis l'emploi du Curlone ® jusqu'en septembre 1993 (Joly, 2010; Fintz, 2011).

4.2.2 Modalités d'emploi

Le Képone ® et le Curlone ® ont été épandus manuellement au pied du tronc du bananier (**Figure 4**). Sur un cycle de huit mois du bananier, deux épandages étaient habituellement appliqués, chaque épandage consistant dans l'application de 30 g de formulation (correspondant à 1,5 g de chlordécone). Sur un hectare contenant en moyenne 800 pieds de bananes, on estime que la quantité de chlordécone (matière active) annuellement épandu était de 3kg. On considère que le chlordécone aura été employé autant en Guadeloupe qu'en Martinique sur une période cumulée de 18 ans (1974 à 1977 puis de 1981 à 1993). La superficie consacrée à la culture bananière a varié au cours de ces 50 dernières années, avec un maximum de 9000 ha en Martinique et de 6000 Ha en Guadeloupe. Une estimation du tonnage de chlordécone effectivement épandu aux Antilles est difficile à établir en absence de recensement précis (importation annuelles, chiffres de ventes). Selon un rapport parlementaire, la quantité

employée et épanchée aux Antilles a été estimée à 6000 tonnes de formulation commerciale (correspondant à 300 tonnes de substance active) (Beaugendre *et al.*, 2005).



Figure 4. Epanchage manuel du chlordécone dans les bananeraies

(© Benoît Durand / Hans Lucas)

4.3 Pollution des milieux naturels et des écosystèmes

Entre 1977 et 1979, des chercheurs de l'Institut National de Recherche Agronomique (INRA) ont rapporté l'existence d'une pollution rémanente par le chlordécone des soles bananières ainsi que de la contamination de la faune sauvage terrestre, aquatique et aérienne en Guadeloupe (Snegaroff, 1977; Cavalier, 1980) (**Figure 5**). Kermarreck (1980) présente ces observations sous la forme d'un rapport détaillé auprès du Ministère en charge de l'Environnement et qui, malheureusement, est resté sans suite lors de la ré-autorisation du chlordécone sous la formulation Curlone ® en 1981.

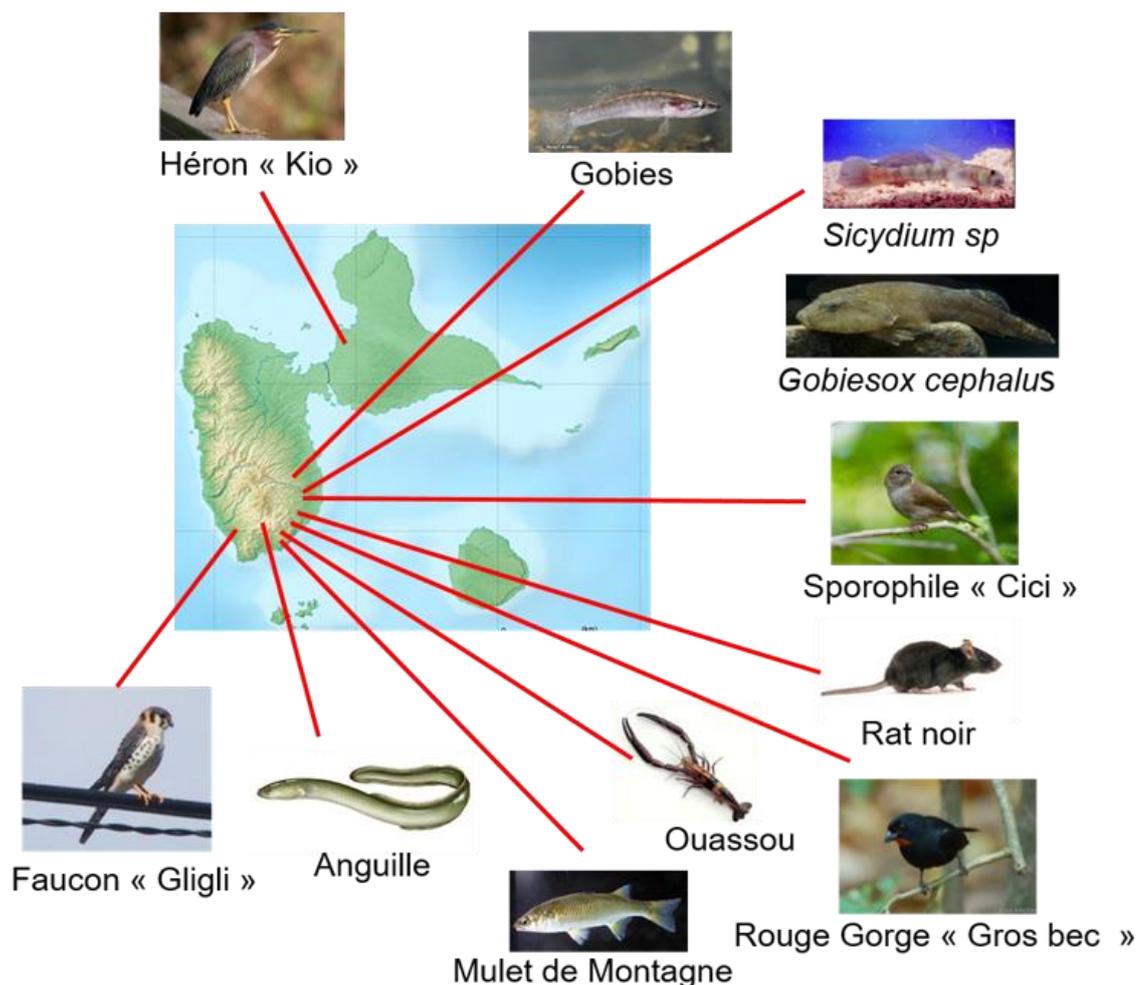


Figure 5. Espèces animales contaminées par le chlordécone en Guadeloupe (1977-1979)

D'après (Cavalier, 1980)

Ce n'est qu'en 1999, suite à une première campagne de contrôle de la qualité des eaux de consommation par les services décentralisés de l'Etat en Martinique, qu'est mise en évidence la présence du chlordécone dans les sources d'eaux potables. Depuis, de nombreux contrôles ont été entrepris par les autorités en Guadeloupe et en Martinique qui ont permis de dévoiler la pollution persistante des sols, notamment ceux occupés par la culture bananière entre 1973 et 1993 (**Figure 6 et 7**). Cela concerne approximativement un tiers des surfaces agricoles utiles autant en Guadeloupe qu'en Martinique. La présence du chlordécone, de nombreuses années

après la fin de son emploi, est expliquée par la résistance exceptionnelle de la molécule à la dégradation biotique (microorganismes) et abiotique (chaleur, humidité, rayonnement ultraviolets etc.). Des travaux menés par des chercheurs de l'Inra ont estimé que le chlordécone dans les sols persistera entre 70 et 500 ans selon la nature des sols, c'est-à-dire selon la teneur en matière organique et en argiles (Cabidoche *et al.*, 2009).

Conséquences des pluies abondantes et par un processus de percolation, le chlordécone contamine l'ensemble des eaux de surfaces et profondes des bassins versants où se trouvent les sols pollués. Il en résulte également une pollution d'un tiers des littoraux en aval des rivières contaminées autant en Guadeloupe qu'en Martinique (DIREN, 2001; DSDS, 2001; Inra, 2017) **(Figure 6 et 7).**

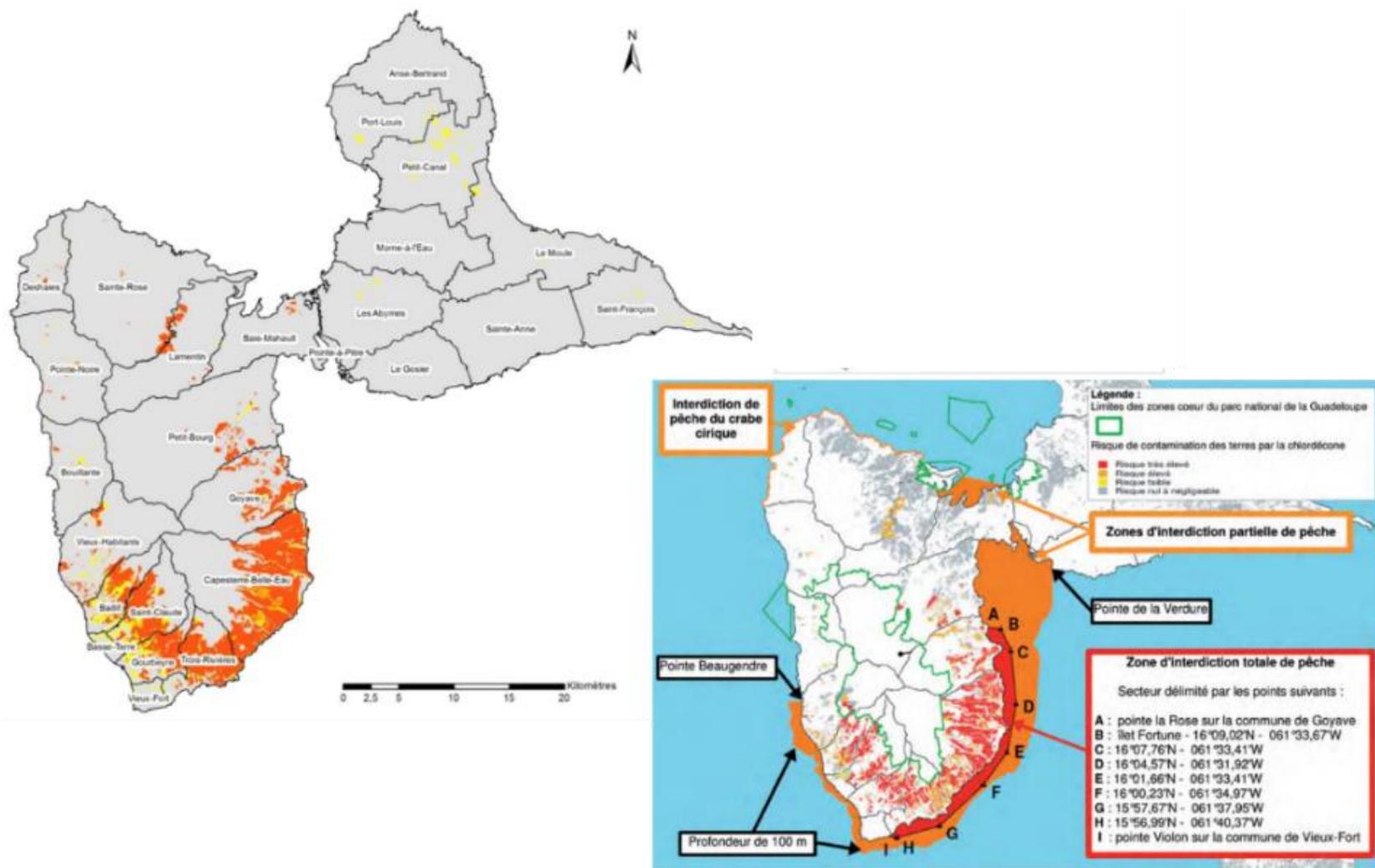


Figure 6. Cartographie des risques de contamination des sols et littoraux par le chlordécone en Guadeloupe

(Source : Préfecture de la Guadeloupe et rapport du projet ChlEauTerre Inra-Cirad 2017) (Inra, 2017)

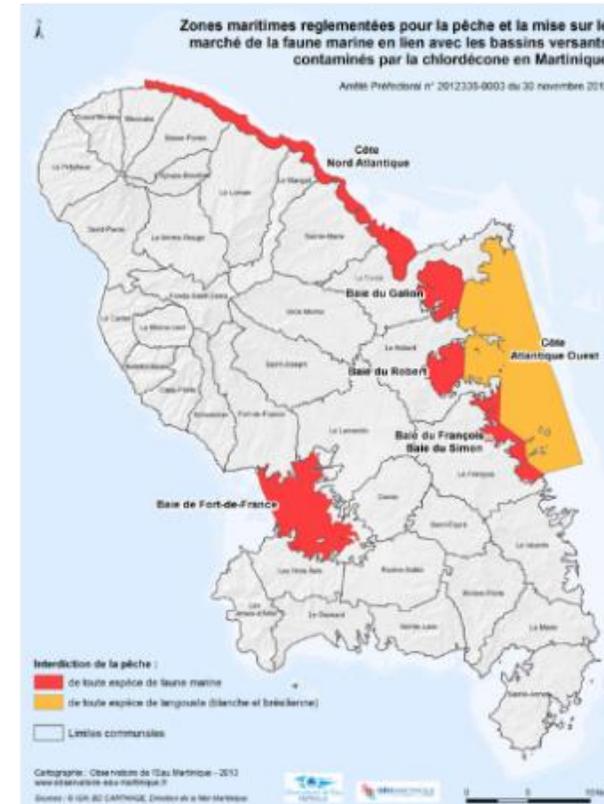
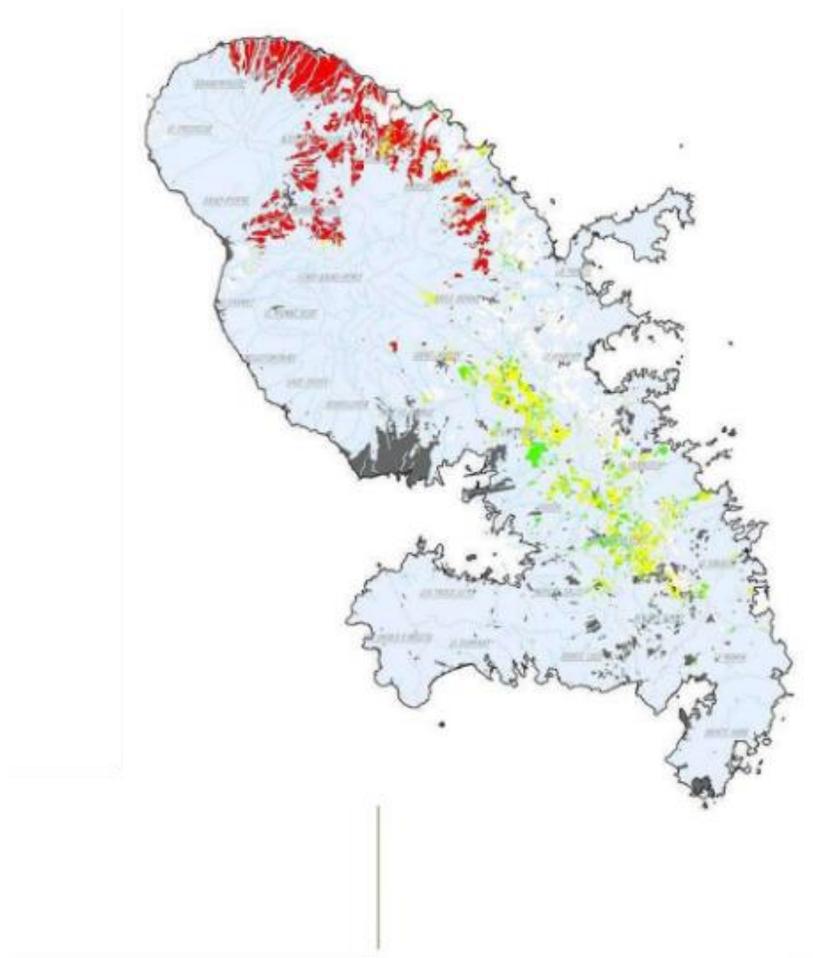


Figure 7. Cartographie des risques de contamination des sols et littoraux par le chlordécone en Martinique
 (Source : Observatoire de l'eau de la Martinique et DIREN-Chambre d'Agriculture de la Martinique (Inra, 2017))

4.4 Contamination de la chaîne trophique

La pollution des milieux naturels, sols, eaux terrestres et marines, est à l'origine de la contamination de la chaîne trophique, incluant de nombreuses ressources alimentaires locales végétales et animales, terrestres et aquatiques. Les animaux d'élevage peuvent être contaminés *via* l'ingestion de terres polluées où ils sont élevés, de végétaux eux-mêmes contaminés ou en buvant de l'eau polluée. Le milieu marin est contaminé par le relargage du chlordécone des sols vers les cours d'eau, puis transporté par les rivières vers les littoraux. Les poissons et crustacés sont contaminés *via* le plancton et les matières en suspension dans l'eau (**Figure 8**).

Des études et des plans de surveillance et de contrôle (Bocquené and Franco, 2005; Dubuisson *et al.*, 2007; DAAF Guadeloupe, 2018a, 2018b, 2019; DAAF Martinique, 2018) ont montré que les principaux végétaux contaminés à usage alimentaire sont les légumes racines (igname, dachines, choux-caraïbes ou malanga, patates douces, carottes etc.) et dans une moindre mesure les cucurbitacées (melons, concombres, pastèques etc.). Les productions alimentaires végétales qui se développent en hauteur (tomates, arbres fruitiers, bananes) ne sont pas contaminées. Sont également concernés par la contamination au chlordécone les produits de la pêche à proximité des littoraux contaminés par les bassins versants. Les produits animaux issus d'élevage domestiques ou à visée commerciale (volailles, bovins, caprins, porcins etc.) se retrouvent contaminés par l'ingestion de terre polluée, tout comme les ressources végétales ainsi que l'eau de boisson. Les concentrations les plus élevées en chlordécone se retrouvent dans les abats, en particulier le foie, les œufs et les crustacées comme la langouste et les crevettes de rivière (ouassous).

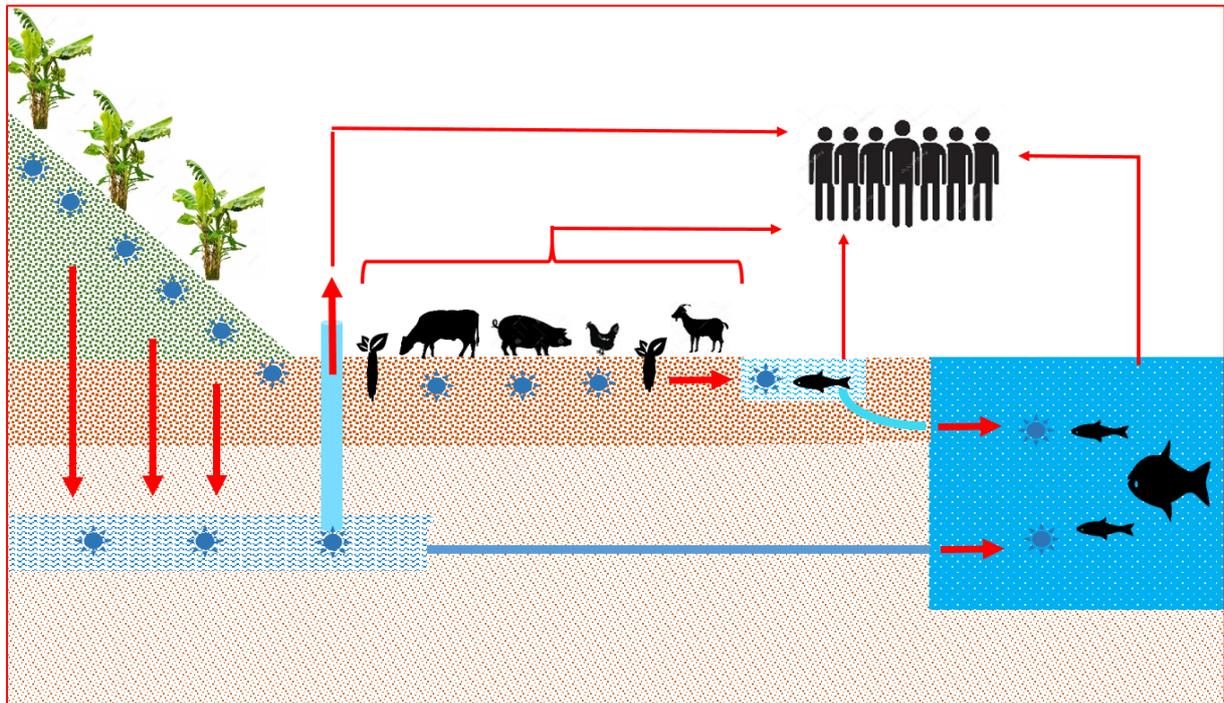


Figure 8. Transfert du chlordécone à partir des écosystèmes pollués vers la chaîne trophique

4.5 Contamination des populations

Les études épidémiologiques conduites par l’Inserm et le CHU de la Guadeloupe à partir de 1999 ont montré que l’ensemble de la population, nourrissons, enfants et adultes, est effectivement contaminé par le chlordécone (Kadhel, 2008; Guldner *et al.*, 2010; Multigner *et al.*, 2010; Dallaire *et al.*, 2012; Boucher *et al.*, 2013; Kadhel *et al.*, 2014; Emeville *et al.*, 2015; Cordier *et al.*, 2020) (**Tableau 1**). Une étude conduite par Santé Publique France a confirmé ces observations et montré que le pourcentage et niveaux de contamination ne diffèrent pas entre les populations adultes guadeloupéennes et martiniquaises (Dereumeaux *et al.*, 2018, 2020).

Les concentrations plasmatiques en chlordécone mesurées depuis la fin des années 1990 aux Antilles sont considérablement en-dessous de celles observées chez les travailleurs de l’usine de Hopewell (moyenne 2530 µg/L) présentant des troubles cliniques d’intoxication. Par contre, elles sont du même ordre de grandeur que celles mesurées chez les résidents de la ville de

Hopewell (moyenne 11 µg/L) (Cannon et al., 1978). On ne sait pas, si du temps où le chlordécone a été employé aux Antilles, des salariés du secteur bananier ont développé le syndrome du Képone. Aucun rapport ni témoignage n'a rapporté l'existence de ce syndrome aux Antilles dont l'ensemble du tableau clinique est pathognomonique d'une intoxication au chlordécone.

Tableau 1. Pourcentage de détection et distribution des taux plasmatiques (µg/L) de chlordécone dans la population antillaise (Guadeloupe et Martinique)

Population	Age	Période	N	% détection	Médiane	Maximum	Lieux	Source
HOMMES	20-50	1999-2001	100	70	5,2	104	Guadeloupe	Inserm
	45-90	2004-2007	1290	84	0,6	49,1	Guadeloupe	Inserm
	30-80	2013	124	92	0,5	11,0	Guadeloupe	Inserm
	19-88	2013-2014	105	95	0,12	18,5	Guadeloupe	SPF
	19-88	2013-2014	178	92	0,13	15,4	Martinique	SPF
Population	Age	Période	N	% détection	Médiane	Maximum	Lieux	Source
FEMMES	17-45	2003	112	87	2,2	16,6	Guadeloupe	Inserm
	17-45	2004-2007	818	91	0,4	19,7	Guadeloupe	Inserm
	30-88	2013	248	87	0,4	28,0	Guadeloupe	Inserm
	19-88	2013-2014	187	95	0,13	18,5	Guadeloupe	SPF
	19-88	2013-2014	272	92	0,14	15,4	Martinique	SPF
Population	Age	Période	N	% détection	Médiane	Maximum	Lieux	Source
Garçons	Nouveau-nés	2004-2007	338	80	0,25	12,5	Guadeloupe	Inserm
	7 ans	2012-2014	226	75	0,06	7	Guadeloupe	Inserm
Filles	Nouveau-nés	2004-2007	330	78	0,21	29,8	Guadeloupe	Inserm
	7 ans	2012-2014	220	72	0,05	2,2	Guadeloupe	Inserm

Tout en tenant compte de la fluctuation d'échantillonnages sur une population hétérogène et l'évolution de la sensibilité des procédures analytiques de dosage du chlordécone (amélioration de la limite de détection), il est indéniable qu'on assiste depuis le tout début des années 2000 à une diminution notable du taux moyen d'imprégnation des populations. Cela est vraisemblablement la conséquence des mesures de protection mises en place par les autorités (filtration par du charbon actif des eaux destinées à la consommation humaine, arrêtés préfectoraux limitant les cultures sensibles et la pêche sur des sols pollués et littoraux

contaminés, respectivement). Il n'en reste pas moins que les taux maximum d'imprégnation restent élevés. Si bien que les mesures prises par les autorités ont eu un effet certain, elles ont peu d'emprises sur les sources d'approvisionnement en dehors des circuits commerciaux tels que les jardins familiaux, ventes au bord de routes, échanges informels, pêche ou chasse de loisirs.

Une étude transversale chez 115 femmes à l'occasion de leur accouchement et chez leurs nouveau-nés en Guadeloupe a permis pour la première fois de confirmer le transfert materno-fœtal du chlordécone (Kadhel, 2008) en détectant la molécule dans le sang du cordon ombilical. Des prélèvements de graisse abdominale sous-cutanée et de lait (colostrum) ont été obtenus chez 52 femmes ayant accouché par césarienne et 103 femmes ayant décidé d'allaiter leur enfant. La présence du chlordécone dans ces deux matrices a été confirmée. Cependant, le chlordécone y est faiblement détecté. La **Figure 9** montre la distribution en percentiles du chlordécone dans le sang, la graisse maternelle et le lait chez ces femmes. Alors que le chlordécone est le principal polluant organochloré persistant dans le sang circulant, il est minoritaire dans la graisse et dans le lait comparé au DDE (principal métabolite du DDT) et aux trois PCB les plus fréquemment détectés. La relative faible capacité du chlordécone à s'accumuler dans les graisses n'est pas surprenante de par sa capacité à être retenu et stocké dans le foie et de son association aux transporteur centripètes du cholestérol (HDL). Cela le distingue des autres polluants organochlorés dont la distribution dans l'organisme et le stockage dans les graisses est en grande partie liée à leur transport préférentiel par les lipoprotéines LDL et VLDL (Norén, Weistrand and Karpe, 1999). Il en est de même pour le lait dans la mesure où celui-ci ne contient pas de triglycérides et cholestérol de type HLD. Sur la base de cette étude, l'AFSSA s'est prononcée en faveur du maintien de l'allaitement maternel aux Antilles en dépit de la contamination résiduelle du lait en chlordécone (AFSSA, 2008).

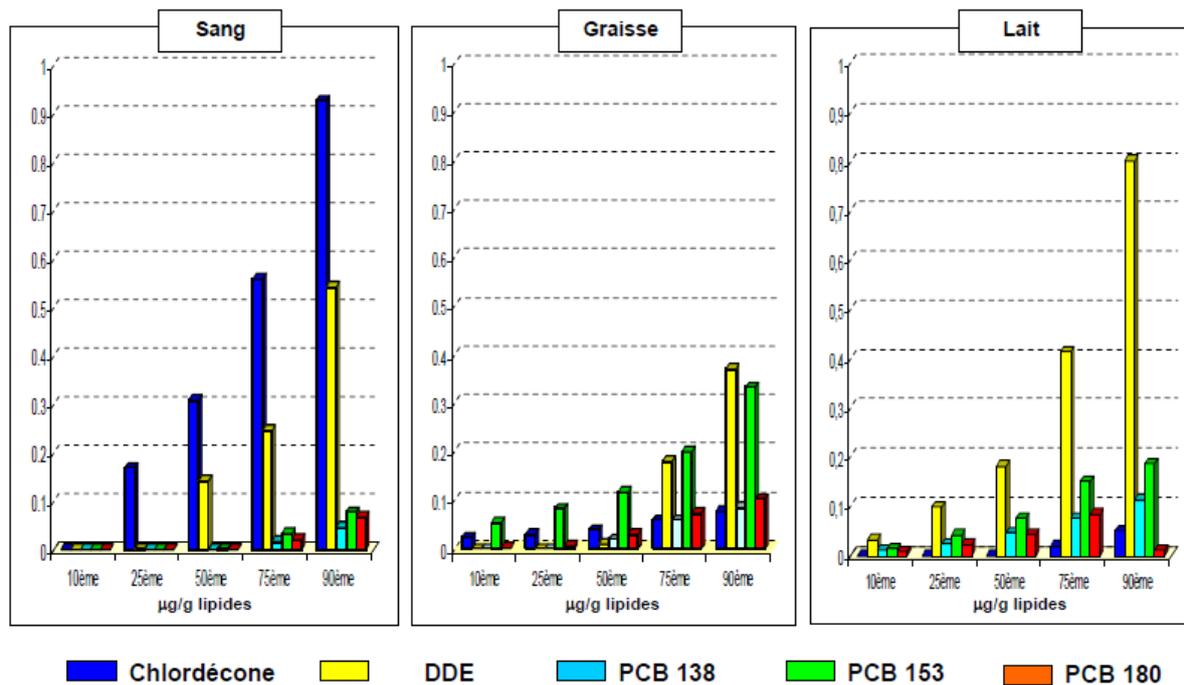


Figure 9. Distribution du chlordécone et autres polluants organochlorés dans le sang, la graisse et le lait chez des parturientes

(Kadhel, 2008)

4.6 Déterminants de l'exposition des populations

Des enquêtes alimentaires couplées à des données de contamination des denrées alimentaires (AFSSA, 2005, 2007; Dubuisson *et al.*, 2007; Seurin *et al.*, 2012) ont montré que les principaux aliments contributeurs à l'exposition au chlordécone des populations antillaises sont les produits de la mer et les légumes racines, en particulier ceux provenant des circuits dits informels (autoproduction, échanges entre particuliers, achats au bord de la route).

Une étude réalisée chez des femmes enceintes au sein de la cohorte mère-enfant Timoun a estimé la correspondance de l'exposition au chlordécone, évaluée par un questionnaire alimentaire (fréquentiel semi-quantitatif couplé à l'estimation de la contamination des denrées alimentaires) et celle estimée par la mesure de la concentration plasmatique en chlordécone (Guldner *et al.*, 2010). L'apport journalier en chlordécone a été estimé comme le produit de la quantité consommée quotidiennement de 214 denrées alimentaires, multiplié par leur teneur en

chlordécone. La concentration plasmatique a été prédite à l'aide de modèles empiriques de régression pondérale basés sur la fréquence de consommation alimentaire sans données de contamination. L'apport alimentaire moyen en chlordécone a été estimée à 3,3 mg/jour. Les concentrations plasmatiques en chlordécone étaient bien prédites par les modèles empiriques ($r= 0,47$, $p< 0,0001$) et, dans une moindre mesure, par l'apport en chlordécone estimé à partir des données de consommation alimentaire et de contamination alimentaire ($r=0,20$, $p = 0,007$). Les principaux contributeurs à l'exposition au chlordécone comprenaient les fruits de mer, les légumes-racines et les cucurbitacées.

La **Figure 10** illustre l'ensemble des voies et sources de transfert du chlordécone présent dans les sols vers l'Homme.

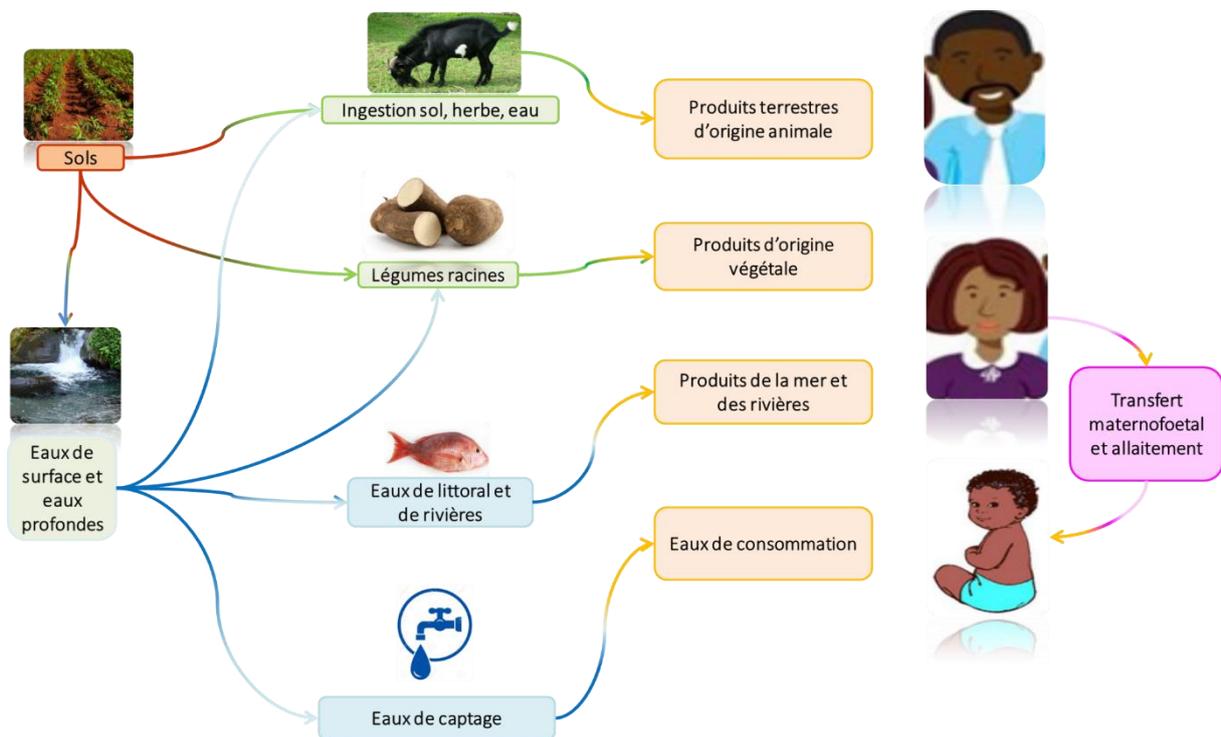


Figure 10. Voies et sources de transfert du chlordécone présent dans les sols vers la population aux Antilles

5. Etudes épidémiologiques

Tenant compte des premières données d'exposition humaine au chlordécone aux Antilles, il a été exclu la présence de troubles toxiques comme ceux observés chez les travailleurs de l'usine de production du chlordécone à Hopewell. Cependant, on ignorait les conséquences sur le long terme ainsi que sur les populations sensibles (femmes enceintes, enfants) d'une exposition à plus faible niveau et qui peut être qualifiée d'environnementale. Dès le début des années 2000, des chercheurs de l'Inserm et des cliniciens du CHU de la Guadeloupe ont entrepris des recherches épidémiologiques pour identifier les conséquences sanitaires que pourrait entraîner la contamination environnementale au chlordécone sur la santé des populations.

5.1 Fertilité masculine

La première étude épidémiologique conduite aux Antilles sur les conséquences sanitaires de l'exposition au chlordécone a porté sur la fertilité masculine des travailleurs du secteur bananier (Multigner *et al.*, 2006; Multigner and Kadhel, 2008). De 1997 à 2001 une étude transversale de type exposé – non-exposé a été menée conjointement par l'Inserm, le service de gynécologie-obstétrique du CHU de la Guadeloupe et des médecins du travail du centre interprofessionnel de santé au travail de la Guadeloupe. Des salariés agricoles du secteur bananier ont été comparés à des salariés du secteur non-agricole. Une analyse de sperme a permis de caractériser les paramètres spermatiques (concentration, nombre total, mobilité et morphologie des spermatozoïdes). Des prélèvements sanguins ont permis d'estimer les concentrations circulantes en hormones de la reproduction (testostérone, hormone folliculo-stimulante (FSH), hormone lutéinisante (LH), Inhibine B, œstradiol) ainsi que la concentration plasmatique en chlordécone (Limite de détection [LD]=1,5µg/L). Les travailleurs de la banane présentaient des concentrations plasmatiques de chlordécone plus élevées (médiane de 6,3 µg/L, min : < LD ; max : 104.5 µg/L) que les travailleurs non-agricoles (médiane : 5,5 µg/L, min : < LD ;

max : 46,6 µg/L). Cependant, aucune différence n'a été constatée entre les deux groupes qu'il s'agisse des paramètres spermatiques ou des concentrations circulantes en hormones. De plus, aucune corrélation n'a été observée entre les concentrations plasmatiques en chlordécone et chacun des paramètres spermatiques ou des hormones mesurées. Ces résultats ne sont pas vraiment surprenants et sont conformes aux constats retenus lors des analyses faites chez les travailleurs de l'usine de production du chlordécone de Hopewell. En effet, les atteintes spermatiques chez ces travailleurs ont été constatées que lorsque les concentrations plasmatiques en chlordécone dépassaient 1000 µg/L, une valeur seuil dix fois supérieure à la concentration la plus élevée observée chez les travailleurs guadeloupéens (104.5 µg/L). Cependant, il n'est pas possible d'exclure que du temps où les salariés agricoles ont utilisé le chlordécone, leurs niveaux d'exposition plus élevés puissent avoir eu des conséquences sur la qualité du sperme.

5.2 Cancer de la prostate

Tenant compte des propriétés cancérigènes et hormonales du chlordécone, la recherche s'est orientée vers les pathologies tumorales hormono-dépendantes et notamment le cancer de la prostate, la pathologie tumorale la plus fréquente aux Antilles (Mallick, Blanchet and Multigner, 2005; Deloumeaux *et al.*, 2017).

Une étude de type cas-témoins en population générale a été réalisée sur la période 2004-2007 (Multigner *et al.*, 2010) par l'Inserm et le service d'urologie du CHU de la Guadeloupe. Sept cent neuf cas incidents de cancer de la prostate, dont le diagnostic d'adénocarcinome a été confirmé par examen histopathologique, ont été comparés à 723 hommes témoins. L'exposition au chlordécone a été estimée avant tout traitement (chez les cas) par son dosage dans le sang (plasma) et les sujets ont été classés en fonction de la répartition de la concentration plasmatique en chlordécone chez les témoins. Sous l'hypothèse d'une exposition constante au cours du

temps, un indicateur d'exposition cumulé a été construit en multipliant la concentration plasmatique en chlordécone par le nombre d'années de résidence aux Antilles depuis 1973 (date de l'introduction du chlordécone), jusqu'à la date du prélèvement sanguin. Des polymorphismes fonctionnels de type SNP (rs3829125 et rs17134592) du gène de la chlordécone réductase (Kume *et al.*, 1999), ont été typés. La mesure de l'association entre l'exposition au chlordécone et la probabilité de survenue de la maladie a été réalisée par le calcul de l'odds ratio (OR) et de son intervalle de confiance à 95 % (IC 95 %) à l'aide d'une régression logistique avec prise en compte de facteurs potentiels de confusion ou d'interaction. Un risque augmenté de survenue de la maladie a été observé lorsque les concentrations plasmatiques en chlordécone dépassaient $\sim 1 \mu\text{g/L}$ (4^{ème} quartile le plus élevé, OR = 1,77 ; IC 95 % = 1,21-2,58) avec une relation dose-effet positive (p de tendance linéaire < 0,002). En employant l'indicateur cumulé d'exposition, un risque augmenté de survenue de la maladie a été observé pour les sujets situés dans le quatrième quartile de l'indicateur le plus élevé (OR = 1,73, IC 95 % = 1,04-2,88) avec une relation dose-effet positive (p de tendance linéaire < 0,004). Le risque était plus élevé parmi ceux ayant déclaré des antécédents familiaux au premier degré (père, frères) de cancer de la prostate (p d'interaction < 0,001) ou parmi ceux ayant résidé temporairement (plus d'un an) dans un pays occidental/industrialisé (majoritairement France métropolitaine) avant la survenue de la maladie (p d'interaction < 0,001). Par ailleurs, le risque de survenue du cancer de la prostate, bien que non statistiquement significatif, était augmenté chez les sujets porteurs d'allèles variantes G des polymorphismes fonctionnels de la chlordécone réductase (OR = 5,2 ; IC 95 % = 0,8-33,3), le risque chez les porteurs des variantes sauvages C étant de 1,30 (IC 95 % = 0,91-1,85).

Les données acquises lors de cette étude ont fait ultérieurement l'objet d'analyses complémentaires (Emeville *et al.*, 2015) où a) la LD du chlordécone a été améliorée (de 0,25 $\mu\text{g/L}$ à 0,06 $\mu\text{g/L}$) permettant un classement des expositions en quintiles en fonction de la

répartition du chlordécone plasmatique chez les témoins ; 31 autres polluants organochlorés persistants, notamment des PCB et le DDE, ont été dosés et pris en compte dans les modèles d'ajustement et les covariables manquantes ont été remplacées par des procédures d'imputation multiples. Dans le modèle ajusté, un risque augmenté de survenue de la maladie était observé lorsque les concentrations en chlordécone dépassaient $\sim 1 \mu\text{g/l}$ (5^{ème} quintile le plus élevé, OR = 1,65 ; IC 95 % = 1,09-2,48) avec une relation dose-effet positive (p de tendance = 0,01). L'ajustement aux autres polluants organochlorés ne modifiaient pas les associations.

Une deuxième étude a été réalisée parmi 340 cas incidents de cancer de la prostate ayant participé à l'étude cas-témoins décrite ci-dessus et qui ont fait l'objet d'un traitement initial à visée curative par prostatectomie radicale au CHU de la Guadeloupe (Brureau *et al.*, 2020). La probabilité de récurrence biologique de cancer de la prostate (estimée par une augmentation du PSA) en fonction de l'exposition au chlordécone a été étudiée par la méthode de Kaplan-Meier couplée au test du LogRank pour la comparaison des courbes de survie ainsi que par un modèle de Cox permettant le calcul du Hazard ratio (HR) et de son intervalle de confiance à 95 % (IC 95 %) et la prise en compte de facteurs de confusion. À 5 ans, le taux de survie sans récurrence biologique était de 83,8 %, 79,8 %, 86,6 % et de 65 % pour les 1^{er}, 2^{ème}, 3^{ème} et 4^{ème} quartiles d'exposition croissante au chlordécone respectivement (Log-Rank test, p de tendance = 0,01). Dans un modèle ajusté, un risque augmenté de récurrence biologique de la maladie a été observé (4^{ème} quartile, HR = 2,51 ; IC 95 % = 1,39-4,56) avec une relation dose-effet positive (p de tendance linéaire = 0,002). Des résultats similaires ont été obtenus après ajustement supplémentaire à d'autres polluants persistants.

Ces résultats sont en accord avec les propriétés cancérigènes de la molécule décrites précédemment. Les propriétés agonistes du chlordécone vis-à-vis d'ER α et antagoniste vis-à-vis d'ER β confèrent de la plausibilité biologique aux observations. En effet, l'activation de ER α favorise les effets indésirables des œstrogènes sur la prostate telles que la prolifération,

l'inflammation et la malignité. L'activation de ER β exerce des effets opposés et bénéfiques (antiprolifératifs, anti-inflammatoires et potentiellement anti-cancérogènes) (Ellem and Risbridger, 2009). La prostate humaine exprime à la fois ER α et ER β , avec ER α exprimé principalement sur les cellules stromales et ER β dans l'épithélium différencié (Schulze and Claus, 1990; Enmark *et al.*, 1997). L'interaction entre les effets agonistes sur l'ER α et les effets antagonistes sur le ER β du chlordécone pourraient ainsi favoriser la prolifération des tissus sensibles aux œstrogènes, augmentant le risque de survenue et/ou de progression tumorale.

5.3 Pathologies de la grossesse

L'étude de l'impact de l'exposition au chlordécone sur certaines pathologies prévalentes au cours de la grossesse a fait l'objet d'une étude au sein de la cohorte mère-enfant TIMOUN (Saunders *et al.*, 2014). Chez 779 femmes enceintes, l'exposition au chlordécone a été estimée par la mesure de sa concentration dans le sang veineux périphérique prélevé à l'occasion de l'accouchement. Le risque de survenue d'hypertension gestationnelle, diabète gestationnel et pré-éclampsie a été estimé par régression logistique multiple avec prise en compte des facteurs potentiels de confusion. Une diminution du risque de survenue d'hypertension gestationnelle a été observée pour les 3^{ème} et 4^{ème} quartiles d'exposition au chlordécone (OR = 0,2, IC 95 % = 0,1-0,5 et OR=0,3 ; IC95 % = 0,2-0,7) avec une relation dose-effet décroissante significative (Log₁₀ OR = 0,4, IC95% = 0,2-0,6). Aucune modification de risque n'a été observée entre l'exposition au chlordécone et le risque de pré-éclampsie ou de diabète gestationnel.

L'effet apparemment protecteur du chlordécone vis-à-vis de l'hypertension gestationnelle n'est pas formellement expliqué. Cependant, plusieurs modes d'action du chlordécone peuvent être avancés. Les effets neurologiques (tremblements corporels et des membres) tout comme l'hypothermie induits par le chlordécone font intervenir la noradrénaline (Chen *et al.*, 1985; Tilson *et al.*, 1987; Cook, Edens and Tilson, 1988b, 1988a). Il s'avère que le contrôle de la

température centrale comme celui du tonus vasculaire régulant la pression artérielle sont sous l'influence de mécanismes adrénérgiques. On pourrait émettre l'hypothèse selon laquelle le chlordécone agirait sur la régulation de la pression artérielle de manière similaire et dans la même direction que sur la température centrale. Un autre mode d'action possible pourrait être lié aux propriétés progestagéniques du chlordécone. Il est reconnu que la progestérone a des propriétés hypotensives (Rylance *et al.*, 1985) et que le récepteur à la progestérone est exprimé par les cellules musculaires lisses (Falkenstein *et al.*, 1996).

5.4 Durée de grossesse

La Guadeloupe présente un taux de prématurité élevé malgré un accès aux soins comparable à celui de la métropole. Parmi 818 femmes incluses dans la cohorte mère-enfant TIMOUN et ayant donné naissance à un enfant vivant unique et ayant eu un prélèvement de sang à la naissance, 115 (14,1 %) ont eu un accouchement prématuré (naissance avant la 37^{ème} semaine d'aménorrhée) (Kadhel *et al.*, 2014). L'exposition au chlordécone a été estimée par la mesure de sa concentration plasmatique à l'occasion de l'accouchement. L'association entre l'exposition au chlordécone et la durée de gestation a été étudiée par régression linéaire multiple en ajustant sur des facteurs potentiels de confusion. Un modèle de Cox a été utilisé pour étudier la relation avec le risque de prématurité en incluant les mêmes facteurs de confusion. Cette étude a mis en évidence une relation dose-réponse entre la catégorie d'exposition au chlordécone (quintiles) et le risque de survenue de naissance prématurée ($\text{Log}_{10} \text{HR} = 1,6$, $\text{IC}_{95\%} = 1,1-2,3$) avec une augmentation statistiquement significative pour les femmes appartenant aux deux quintiles supérieurs d'exposition ($\text{HR} = 3,1$, $\text{IC}_{95\%} = 1,6-6,0$ et $2,2$, $1,1-4,5$, respectivement). En parallèle, la durée de grossesse était significativement diminuée avec les catégories croissantes d'exposition au chlordécone (coefficient beta de régression (β) = $-0,60$, $\text{IC}_{95\%} = -0,99 - -0,20$ et $-0,48$, $-0,88 - -0,07$ pour les 4^{ème} et 5^{ème} quintiles respectivement).

Les associations observées étaient similaires quelles que soient les modalités d'accouchement, spontanées ou induites.

La plausibilité biologique de ces observations réside dans les propriétés progestagéniques et œstrogéniques du chlordécone. En effet, la progestérone joue un rôle majeur dans le maintien de la grossesse. Mais plus que la concentration circulante en progestérone, les interactions du chlordécone avec les récepteurs de la progestérone pourraient être impliquées (Tan *et al.*, 2012). Ainsi, l'administration d'antagonistes au récepteur de la progestérone induit le travail à n'importe quel moment de la grossesse (Chwalisz, 1994; Chwalisz and Garfield, 1994). De plus, la synthèse des récepteurs à la progestérone induit par le chlordécone est régulée à son tour par les œstrogènes (Hammond *et al.*, 1979). Il est donc possible que l'exposition au chlordécone participe à la prématurité, parmi d'autres facteurs de risque identifiés aux Antilles (Rouget *et al.*, 2013; Saunders *et al.*, 2014; Istvan *et al.*, 2019; Viel *et al.*, 2019).

5.5 Malformations

Le risque de survenue de malformations congénitales en lien avec l'exposition prénatale au chlordécone a été étudiée au sein de la cohorte mère-enfant TIMOUN (Rouget *et al.*, 2020). L'exposition au chlordécone a été estimée par la mesure de sa concentration dans le sang maternel au moment de l'accouchement et par celle présente dans le sang du cordon ombilical. Trente-six enfants ont été diagnostiqués avec des malformations selon les lignes directrices européennes (EUROCAT) sur les anomalies congénitales, 25 garçons avec des testicules non descendus et 2 garçons avec hypospadias.

La prévalence globale des malformations (3,2 %, IC à 95 % 2,2–4,2) ne différait pas de celles rapportées par le registre des malformations des Antilles françaises (2,5%) ni ceux de la France métropolitaine (3,1 %) (disponible sur <http://www.eurocat-network.eu/>). La prévalence de l'hypospadias (0,2% ; IC 95%= 0-0,4) ne différait pas de celles rapportées aux Antilles

françaises (0,2%) et en France métropolitaine (0,2%). Les testicules non descendus ne sont pas enregistrés comme malformation par EUROCAT ni par aucun registre français des malformations congénitales. Néanmoins, il est communément admis que la cryptorchidie (testicules non descendus à l'exception des testicules rétractiles) affecte 2 à 4 % des nourrissons, sur la base d'études épidémiologiques de cohorte (Hutson *et al.*, 2010). La prévalence observée dans la cohorte TIMOUN (1,9 % ; IC à 95 % 1,1–2,7) ne diffère donc pas de celles observées à l'échelle internationale.

Aucune association n'a été observée entre les concentrations en chlordécone dans le sang maternel ou dans le sang de cordon et le risque de malformations globales ni de testicules non descendus. Le faible nombre d'hypospadias n'a pas permis d'étudier d'associations. Ces résultats suggèrent que les niveaux d'expositions environnementales au chlordécone observées chez les femmes enceintes ne sont pas à risque de favoriser la survenue de malformations.

5.6 Développement staturopondéral

Deux études se sont intéressées à l'impact de l'exposition prénatale au chlordécone sur la croissance fœtale et le développement staturo-pondéral du nourrisson de la naissance à l'âge de 18 mois.

Une première étude a porté sur 593 nourrissons pour lesquels un prélèvement de sang de cordon a été obtenu et la concentration plasmatique en chlordécone a pu être déterminée (Hervé *et al.*, 2016). Des informations ont été recueillies concernant le poids de naissance (indicateur de croissance fœtale) ainsi que sur l'indice de masse corporelle (IMC) maternel en début de grossesse et le gain de poids gestationnel. Les associations ont été analysées par des modèles de régression linéaire et non linéaire avec prise en compte de facteurs potentiels de confusion. L'exposition prénatale au chlordécone n'a pas été retrouvée associée au poids de naissance. Par contre, une interaction a été retrouvée en lien avec la prise de poids gestationnelle. Une relation

non-linéaire et non-monotone en U inversé a été retrouvée chez les femmes qui présentaient un gain de poids gestationnel excessif (selon les recommandations de l'Institut of Medicine, (Rasmussen and Yaktine, 2009)). Autrement dit, pour des niveaux d'exposition prénatale intermédiaire, une diminution du poids de naissance est observée mais seulement chez les femmes ayant eu un gain de poids gestationnel très élevé au cours de la grossesse. Les mécanismes biologiques susceptibles d'expliquer une telle interaction sont inconnus. Le chlordécone est néanmoins connu pour altérer chez l'animal de laboratoire le métabolisme énergétique se traduisant par une perte de poids et de masse grasseuse sans que cela soit la conséquence d'une modification de l'apport alimentaire (Klingensmith and Mehendale, 1982). S'agissant de la relation non-monotone, il faut noter que c'est une caractéristique attribuée à certains perturbateurs endocriniens (Fagin, 2012; Vandenberg *et al.*, 2012). Une deuxième étude s'est intéressée à la croissance des nourrissons de la cohorte TIMOUN aux âges de 7 et de 18 mois en lien avec l'exposition prénatale au chlordécone (Costet *et al.*, 2015). Cette étude a porté sur 222 nourrissons inclus dans une sous-cohorte d'enfants nés à terme, en bonne santé et en absence de pathologies de la grossesse chez la mère. Les données anthropométriques des nourrissons ont été recueillies lors du suivi à 7 et 18 mois complétées par celles mentionnées dans leurs carnets de santé. Des modèles de croissance (Jenss-Bayley) (Karlberg, 1990) ont été adaptés aux trajectoires de croissance individuelles prenant en compte la taille et le poids. L'influence de l'exposition prénatale au chlordécone, estimée par sa concentration dans le sang de cordon, a été explorée par des modèles non-linéaires mixtes avec prise en compte de facteurs potentiels de confusion. L'exposition prénatale au chlordécone a été retrouvée associée à un IMC plus élevé chez les garçons à l'âge de 3 mois en raison d'un poids plus élevé et d'une moindre taille. Chez les filles, un IMC plus élevé a été également observé à 7 et 18 mois et expliqué par une moindre taille. Les œstrogènes sont connus pour jouer un rôle important dans la croissance et la maturation du squelette (Lee and Witchel, 1997). Les propriétés hormonales

œstrogéniques du chlordécone pourraient être impliquées dans ces observations, et ce d'autant plus que l'on constate un effet différentiel selon le sexe. Des effets différentiels du chlordécone selon le sexe, y compris sur le poids corporel, ont été observés dans des études expérimentales chez le rongeur (Cooper, Vodcnik and Gordon, 1985; Mactutus and Tilson, 1985).

5.7 Développement moteur et cognitif

Tenant compte des effets neurologiques du chlordécone observés chez l'Homme suite à l'exposition des travailleurs de l'usine de Hopewell et constatés expérimentalement chez des rongeurs, un accent particulier a été mis sur les aspects neuro-développementaux au sein de la cohorte mère-enfant TIMOUN.

Au cours d'une première étude, 153 nourrissons inclus dans une sous-cohorte d'enfants nés à terme, en bonne santé, sans malformations et en absence de pathologies de la grossesse chez la mère ont fait l'objet à l'âge de 7 mois d'un ensemble d'examens et de tests portant sur le développement cognitif et moteur (Dallaire *et al.*, 2012). Il s'agissait d'estimer la mémoire visuelle de l'enfant et sa vitesse d'acquisition (test de Fagan, (Fagan and Singer, 1983)), l'acuité visuelle (test de Teller) et le développement moteur (échelle de développement psychomoteur de la première enfance ou test de Brunet-Lezine révisé). L'exposition au chlordécone a été estimée par son dosage dans le sang du cordon. Les associations ont été étudiées à l'aide de modèles de régression linéaire et de régression logistique. L'exposition prénatale au chlordécone a été retrouvée associée de manière significative avec une réduction du score de préférence pour la nouveauté ($\beta = -0.19$, IC95% = -0,35 - -0,03 pour le tertile d'exposition le plus élevé) ainsi qu'à un plus faible score sur l'échelle de développement de la motricité fine (OR=1,26, IC95%= 1,09–0,47 pour les nourrissons présentant des concentrations détectables en chlordécone). Bien que ces observations, basées sur des petits effectifs, ne traduisent pas de troubles graves et ne constituent pas en soi des entités nosologiques à part entière, elles sont

néanmoins à rapprocher de certaines particularités toxicologiques spécifiques au chlordécone caractérisées par un appauvrissement de la mémoire à court terme (récente) et par la présence de tremblements d'intention.

Une deuxième étude a porté sur 141 nourrissons à l'âge de 18 mois inclus dans la même sous-cohorte ayant fait l'objet d'un suivi à 7 mois (Boucher *et al.*, 2013). L'exposition prénatale au chlordécone a été estimée par son dosage sanguin dans le sang du cordon. Le développement de l'enfant a été évalué à l'aide du test ASQ (adapté du *Ages and Stages Questionnaire*), permettant d'estimer 5 domaines du développement : communication, motricité fine, motricité globale, résolution des problèmes et aptitudes sociales et émotionnelles. Les associations ont été analysées à l'aide de modèles de régressions linéaires avec prise en compte de facteurs potentiels de confusion. L'exposition prénatale au chlordécone a été retrouvée associée de manière significative à une réduction du score estimant la motricité fine ($\beta = -0,18$; $p=0,05$ pour le tertile d'exposition au chlordécone le plus élevé et $\beta = -0,24$; $p = 0,030$ en utilisant la variable chlordécone en continue). Une analyse stratifiée par sexe a montré que cette association est restreinte aux garçons ($\beta = -0,32$; $p = 0,028$) et absente chez les filles ($\beta = 0,07$; $p = 0,56$) pour le tertile d'exposition le plus élevé au chlordécone. Ces résultats confortent ceux préalablement observés chez les nourrissons âgés de 7 mois, chez qui un plus faible score sur l'échelle de développement de la motricité fine a été constaté en lien avec l'exposition prénatale au chlordécone. Le fait que les effets observés sur la motricité fine à 18 mois soient restreints aux enfants de sexe masculin, est compatible avec les propriétés hormonales œstrogéniques du chlordécone et cohérent avec des effets différentiels en fonction du sexe constatés au cours du développement dans des études expérimentales chez l'animal de laboratoire.

5.8 Comportements sexuels

Une troisième étude s'est intéressée aux relations éventuelles entre l'exposition prénatale au chlordécone, mesurée dans le sang du cordon, et leur préférence pour des jeux sexuels à l'âge de 7 ans (Cordier *et al.*, 2020). 116 enfants ont été invités à participer à une session de jeu structurée de sept minutes dans laquelle ils pouvaient choisir entre différents jouets considérés comme féminins, masculins ou neutres. La session a été enregistrée et le pourcentage de temps passé à jouer avec l'un de ces jouets a été calculé. Les associations entre le temps consacré aux jeux et l'exposition au chlordécone ont été analysées moyennant un modèle de régression linéaire à deux groupes (garçons et filles séparément) avec prise en compte de facteurs potentiels de confusion. Comme attendu, les garçons ont passé la majeure partie de leur temps à jouer avec des jouets masculins (77% du temps de jeu) alors que les filles ont passé plus de temps à jouer avec des jouets féminins (68% du temps de jeu). Cependant, aucune modification significative de la préférence en matière de jouets sexuels parmi les enfants en lien avec les niveaux d'exposition prénatale au chlordécone n'a été mise en évidence et ce quel que soit le sexe de l'enfant.

5.9 Développement visuel

A l'occasion du suivi à l'âge de 7 ans des enfants de la cohorte TIMOUN, les relations éventuelles entre l'exposition prénatale au chlordécone (mesurée dans le sang du cordon) et postnatale à l'âge de 7 ans (mesurée dans le sang de l'enfant) et la sensibilité au contraste visuel ont été étudiées (Saint-Amour *et al.*, 2020). La sensibilité aux contrastes peut être définie comme l'inverse du contraste minimum qui peut être détecté entre une surface spatiale plus claire et une plus sombre. Cette capacité est très importante pour percevoir les objets dans les situations de faible luminosité (par exemple à la tombée du jour), c'est-à-dire lorsque le contraste entre les objets et leur arrière-plan est faible. Chez 276 enfants, l'acuité visuelle et la

sensibilité au contraste ont été évaluées à l'aide du test FrACT (*Freiburg Visual Acuity and Contrast Test*). Le FrACT est une batterie de dépistage visuel informatisé qui consiste à présenter sur un écran d'ordinateur des cercles contenant une ouverture à gauche, en haut, à droite ou en bas. L'enfant devait ainsi détecter l'ouverture des cercles parmi les quatre localisations possibles. La taille et le contraste des cercles étaient graduellement diminués, de manière à obtenir un score d'acuité et de sensibilité aux contrastes. La durée totale de la tâche est d'environ 8 minutes. Les associations entre les scores du test FrACT et l'exposition au chlordécone ont été analysées à l'aide de modèles de régression avec prise en compte de facteurs potentiels de confusion. L'acuité visuelle a été retrouvée normale chez plus de 90 % des enfants et aucune corrélation n'a été observée en lien avec l'exposition prénatale au chlordécone. L'exposition prénatale au chlordécone a été retrouvée positivement associée à de moins bons scores estimant le contraste visuel sans distinction notable en fonction du sexe de l'enfant. Bien que la concentration en chlordécone dans le sang de cordon ne soit pas corrélée à la concentration sanguine à l'âge de 7 ans, cette dernière a été également retrouvée associée positivement à de moins bons scores estimant le contraste visuel. Cependant, en tenant compte du sexe des enfants, cette association n'a été constatée que chez les garçons.

Les mécanismes biologiques selon lesquels l'exposition au chlordécone pourrait affecter la fonction de sensibilité aux contrastes visuels sont inconnus. Une telle fonction repose sur un processus neuronal qui, tout le long de la voie visuelle, implique diverses jonctions synaptiques et divers neurotransmetteurs. Il est reconnu que le chlordécone peut altérer l'activité des catécholamines - y compris la dopamine - en diminuant leur liaison synaptique. De ce fait, il a été émis l'hypothèse selon laquelle les associations observées puissent être médiées, au moins partiellement, par un processus dopaminergique. L'observation d'un effet restreint aux garçons en lien avec l'exposition au chlordécone estimée à l'âge de 7 ans doit être interprétée avec prudence. Néanmoins, cette observation est compatible avec les propriétés hormonales

œstrogéniques du chlordécone et cohérente avec les études expérimentales chez l'animal montrant certains effets néfastes de manière plus prononcée chez les mâles que chez les femelles. S'agissant de la portée clinique de ces observations, notamment à un âge ultérieur, elle reste à être déterminée.

5.10 Impact hormonal

Une étude chez 277 hommes adultes en bonne santé a examiné la relation entre les concentrations sériques de déhydroépiandrostérone (DHEA), DHEA sulfate, androstènedione, androstènediol, testostérone, testostérone libre et biodisponible, dihydrotestostérone, œstrone, sulfate d'œstrone, œstradiol, *sex-hormone-binding protein* (SHBG), hormone folliculostimulante (FSH) et hormone lutéinisante (LH) et le niveau d'exposition au chlordécone (Emeville *et al.*, 2013). Les hormones stéroïdiennes ont été déterminées par chromatographie en phase gazeuse couplée à la détection par spectrométrie de masse, à l'exception de la DHEA sulfate, qui a été déterminée par dosage immunologique, de même que les concentrations de la SHBG, LH et FSH. Les associations ont été évaluées par régression linéaire multiple en prenant en compte les facteurs potentiels de confusion. Aucune association n'a été trouvée en lien avec l'exposition au chlordécone.

Dans le cadre de la cohorte mère-enfant TIMOUN, 141 nourrissons, garçons et filles, nés à terme d'une grossesse normale, sans malformations, sans antécédents médicaux maternels et en bon état de santé, ont fait l'objet d'un suivi à l'âge de 3 mois (Cordier *et al.*, 2015). L'exposition prénatale au chlordécone a été estimée par son dosage sanguin dans le sang de cordon. L'exposition post-natale au chlordécone a été estimée par son dosage dans le lait maternel à l'âge de 3 mois. L'exposition prénatale au chlordécone a été retrouvée associée à une augmentation de la concentration circulante en TSH uniquement chez les garçons. L'exposition post-natale au chlordécone, estimée dans le lait maternel, a été retrouvée associée

à une diminution de la fT3 dans les deux sexes, et à une diminution de la fT4 chez les filles. Les concentrations circulantes élevées en TSH sont associées positivement aux scores estimant la motricité fine chez les garçons à l'âge de 18 mois. Toutefois, la prise en compte de la TSH ne modifie pas l'association entre l'exposition prénatale au chlordécone et les moins bons scores estimant la motricité fine retrouvée antérieurement chez les garçons l'âge de 18 mois. Aucune association n'a été retrouvée entre les concentrations circulantes en fT3 ou fT4 et la motricité fine à l'âge de 18 mois.

B Objectifs

Dans la continuité du suivi de la cohorte mère-enfant TIMOUN en Guadeloupe, la présente thèse a comme :

Objectif principal : Etudier l'impact de l'exposition prénatale au chlordécone, estimée par la mesure de sa concentration dans le sang de cordon, sur les taux circulants en hormones thyroïdiennes (TSH, fT3, fT4), métaboliques (IGF-A, leptine, adiponectine) et sexuelles (DHEA, DHT, TT et E2) chez les enfants à l'âge de sept ans.

Objectifs secondaires : a) Etudier la relation entre les taux circulants en hormones thyroïdiennes, métaboliques et sexuelles et le stade de maturité sexuelle évalué par l'échelle de Tanner chez les enfants à l'âge de 7 ans ; b) Comparer la distribution des hormones thyroïdiennes, métaboliques et sexuelles avec celles rapportées dans d'autres populations à l'âge de sept ans.

II. Matériels et Méthodes

A Population d'étude

1. Cohorte mère-enfant TIMOUN

La cohorte mère-enfant TIMOUN est une étude prospective couplée à un suivi longitudinal mise en place en Guadeloupe. De novembre 2004 à décembre 2007, des femmes enceintes, résidentes en Guadeloupe depuis au moins 3 ans, ont été invitées à participer lors des visites de suivi de grossesse durant leur 3^{ème} trimestre. Les recrutements ont eu lieu au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de la Guadeloupe, au Centre Hospitalier de Basse Terre (CHBT), à la Polyclinique de la Guadeloupe et dans les établissements de Protection Maternelle et Infantile (PMI) de la Guadeloupe. Au total 1068 femmes ont été incluses. Le taux de refus était de 7 % et les principales raisons évoquées étaient : refus du conjoint, refus de participer au suivi au cours du temps ou le non consentement à des prélèvements biologiques. L'ensemble des participantes ont signé un consentement écrit. L'étude, incluant un suivi des enfants jusqu'à l'âge de 18 mois a reçu un avis favorable du Comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale de la Guadeloupe (N°. 03-04 01/10/2004).

A l'inclusion, les femmes enceintes ont rempli un questionnaire standardisé lors d'un entretien en face à face avec des sages-femmes. Le questionnaire portait sur les caractéristiques sociodémographiques, anthropométriques, les antécédents médicaux et obstétricaux et les facteurs liés au mode de vie. La consommation d'alcool pendant la grossesse a été établie à deux reprises : lors de l'entretien à l'inclusion et après l'accouchement. Parmi les 1068 grossesses incluses, 1098 naissances ont été enregistrées dont 1088 vivantes, sept morts fœtales et trois interruptions médicales de grossesse. A l'occasion de l'accouchement, les mères ont fourni un prélèvement de sang veineux périphérique. Un prélèvement de sang de cordon a également été

obtenu. Après la naissance, des informations portant sur l'accouchement, les antécédents médicaux de la grossesse, l'état de santé du nouveau-né et les informations nécessaires sur les cas confirmés ou suspectés de malformations ont été fournies par les sages-femmes et les pédiatres à l'aide de questionnaires de déclaration. Le positionnement des testicules chez les garçons a été évalué par les pédiatres dans les 3 jours suivant la naissance.

Au cours des 3 à 5 jours d'hospitalisation suivant l'accouchement (suite de couches), un questionnaire fréquentiel semi-quantitatif portant sur les habitudes alimentaires au cours de la grossesse (214 items) a été adressé aux mères et administré par des enquêtrices qualifiées. Un prélèvement de lait (colostrum) a été réalisé chez les mères ayant décidé d'allaiter leurs enfants.

Une sous-cohorte de 300 enfants nés à terme, sans malformations, en bon état de santé et sans antécédents de santé maternels notoires ont fait l'objet d'un suivi spécifique aux âges de 3, 7 et 18 mois. Lors de ces visites, des questionnaires complémentaires ont permis de recueillir des informations sur l'environnement familial (habitudes alimentaires, style de vie etc.), les caractéristiques anthropométriques des enfants et la santé des enfants depuis leur naissance. Des examens visant le développement neurocomportemental ont été réalisés. Des prélèvements de sang veineux périphérique des enfants à l'âge de 3 mois, d'urines des enfants aux âges de 7 et 18 mois ainsi que du lait maternel chez les mères continuant d'allaiter leurs enfants à 3 mois ont été obtenus.

2. Suivi des enfants à l'âge de 7 ans

La population d'étude faisant l'objet de la présente thèse est celle des enfants nés de la cohorte mère-enfant TIMOUN à l'âge de 7 ans.

Les familles de 1033 enfants nés de la cohorte TIMOUN ont été contactées puis invitées à un suivi de leurs enfants à l'âge de 7 ans au CHU de la Guadeloupe. 444 familles n'ont pu être contactées ou ont refusé de participer. Ce sont donc 589 enfants accompagnés de leurs parents

qui ont été vus. Les participants ont signé un consentement écrit. L'étude a reçu un avis favorable du Comité de Protection des Personnes Ouest-V (N° 20/014-2).

La visite de suivi à l'âge de 7 ans comprenait un examen anthropométrique suivant un protocole standardisé, pour évaluer la taille, le poids, le tour de hanches, la masse grasseuse, l'épaisseur du pli cutané tricipital et sous-scapulaire. Chaque mesure a été effectuée deux fois et moyennée pour les analyses statistiques. Le poids et la masse grasse corporelle ont été estimés par bioimpédancemétrie à l'aide d'un moniteur de composition corporelle professionnel (échelle Tanita®). D'autres examens comprenaient : l'échelle de cotation de l'apparition des caractères sexuels secondaires qui signent le début de puberté par les stades de Tanner, l'évaluation des volumes testiculaires par l'orchidomètre de Prader, l'enregistrement de la fréquence cardiaque par Holter, la mesure de la pression artérielle au repos par Dinamap avec deux mesures séparées de 15 à 30 minutes, l'exploration fonctionnelle respiratoire (spirométrie) et l'évaluation de l'audition (audiométrie). Des tests psychométriques visant à évaluer le développement moteur et cognitif et le comportement des enfants ont été réalisés (test de copie de Stanford Binet mesurant le traitement visuo-spatial non verbal, test de Bruininks Oseretsky permettant d'évaluer la motricité fine, test adaptatif informatisé (CATSYS) pour évaluer le tremblement postural de la main, le test FrACT pour mesurer le contraste visuel, WISC-IV et NEPSY-II pour l'évaluation de l'intelligence et des compétences etc.). Un entretien auprès de l'un des parents (généralement la mère) a permis de recueillir des informations sur la santé de l'enfant depuis la naissance ainsi que sur les modes de vie, alimentation, environnement familial et physique dans lequel il a vécu. Des prélèvements de sang veineux et d'urines de l'enfant ont été réalisés lors de la visite des enfants.

B Informations utilisées

Les données utilisées dans la présente thèse proviennent des différents suivis de la cohorte TIMOUN. Il s'agit de données :

- recueillies par questionnaire standardisé auprès des femmes lors de leur inclusion au 3^{ème} trimestre de grossesse : date de naissance, lieu de naissance, lieux de naissance des parents, niveau d'études atteints, consommation de tabac et d'alcool au cours de la grossesse, caractéristiques anthropométriques (taille et poids) au début de la grossesse
- obtenues à l'occasion de l'accouchement : poids en fin de grossesse, durée de grossesse, poids et taille du bébé à la naissance, prise de poids pendant la grossesse, durée de la grossesse, sexe, poids et taille du bébé à la naissance
- recueillies par questionnaire standardisé auprès des mères des enfants lors du suivi à l'âge de 7 ans : allaitement de l'enfant et durée
- issues des examens anthropométriques chez l'enfant à 7 ans : poids et taille
- provenant de l'examen visuel et de la palpation des organes génitaux selon l'échelle de Tanner (Tanner, 1962). Cet examen permet de décrire le degré de maturité pubertaire selon 5 stades basés sur des caractéristiques secondaires visibles : sur le développement des poils pubiens (P) chez les filles et les garçons, le développement mammaire (B) chez les filles et le développement des organes génitaux chez les garçons moyennant la détermination du volume testiculaire (G) (**Tableau 2, Figure 11**). Le volume testiculaire a été estimé par palpation et comparaison avec les volumes de référence de l'orchidomètre de Prader (Prader, 1966). Il consiste en une suite de douze perles numérotées, en bois ou en plastique, de taille croissante de 1 à 25 millilitres (**Figure 12**).

Tableau 2. Stades de développement pubertaire de Tanner

STADES	P (Pilosité Pubienne) Garçons	P (Pilosité pubienne) Filles	B (Breast – Seins) Filles	G (Volume testiculaire) Garçons
I	Absence ou fin duvet	Absence ou fin duvet	Absence	$\leq 2\text{mL}$
II	Quelques poils à la base du pénis ou sur le scrotum	Quelques poils le long des grandes lèvres	Petit bourgeon mammaire avec élargissement de l'aréole légèrement bombé	3 à 6 mL
III	Poils plus pigmentés bien visibles étalés latéralement	Poils plus pigmentés occupant une petite partie du pubis	Bourgeons mammaires et aréole élargies	6 à 12 mL
IV	Poils plus durs de type adulte	Poils plus durs en avant de la symphyse	Projection antérieure de l'aréole et du mamelon	12 à 16 mL
V	Pilosité adulte s'étendant vers les cuisses	Pilosité adulte en triangle s'étendant vers les cuisses	Sailli du mamelon et disparition de la protubérance aréolaire	$> 16\text{ mL}$

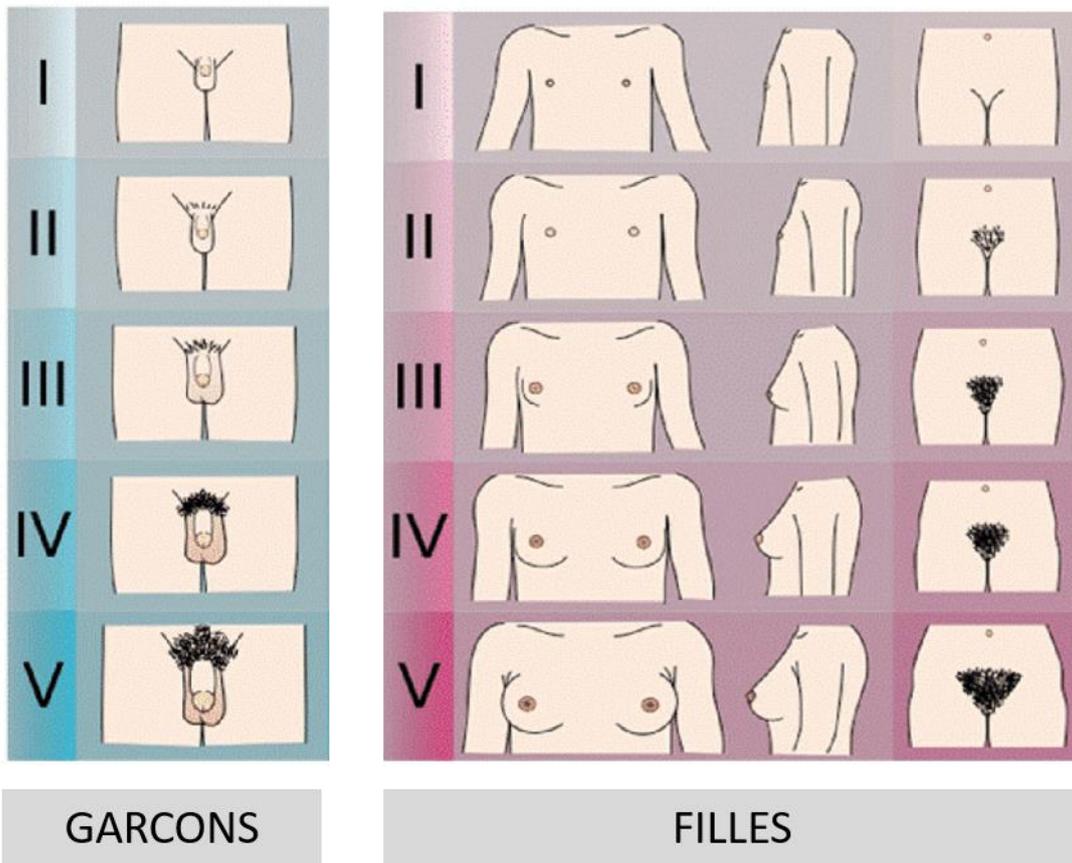


Figure 11. Stades de Tanner chez les garçons et les filles

(Source : Laboratoire Salamin, Suisse)

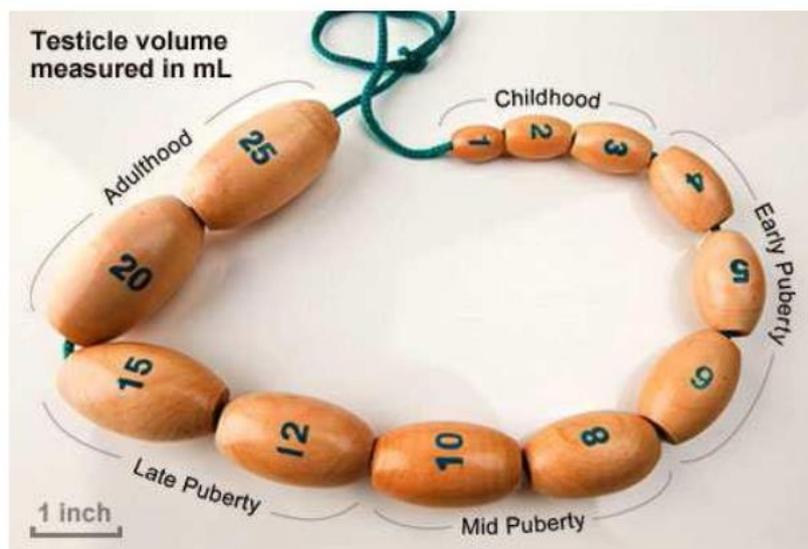


Figure 12. Orchidomètre de Prader

C Analyses biologiques

1. Prélèvements

Des prélèvements de sang provenant du cordon ombilical ont été obtenus à la naissance et de sang veineux périphérique chez les enfants à l'âge de 7 ans. Les prélèvements de sang ont été collectés dans des tubes contenant un anticoagulant (acide éthylènediaminetétraacétique ou EDTA). Après centrifugation, le surnageant (plasma) a été prélevé, placé dans des tubes en polypropylène (Nunc®) puis conservés à -30°C. Les échantillons de plasma ont été transférés sur glace sèche par avion au Centre of Analytical Research and Toxicology (CART) de l'Université de Liège en Belgique pour l'analyse des polluants organochlorés et à la plateforme de spectrométrie de masse des stéroïdes de l'Institut Mondor pour la Recherche Biomédicale, Créteil, France, pour l'analyse des hormones.

2. Dosage des polluants organochlorés

Les dosages des polluants organochlorés dans les prélèvements plasmatiques du sang de cordon et à l'âge de 7 ans ont été réalisés par chromatographie en phase gazeuse (Thermo Quest Trace 2000, Milan, Italie) couplée à la détection par capture d'électrons (Ni⁶³ ECD Detector, Thermo Quest, Milan, Italie). Les échantillons de plasma ont été analysés pour le chlordécone, le p,p'-dichlorodiphényldichloroéthylène (DDE, le métabolite principal et le plus persistant de l'insecticide dichlorodiphényltrichloroéthane, DDT), et 7 polychlorobiphényles (PCB) incluant les congénères 28, 52, 101, 118, 138, 153 et 180. L'échantillonnage, l'analyse, et le contrôle de qualité ont suivi la méthodologie décrite par Debier (Debier, Pomeroy and Dupont, 2003) et Multigner et al. (Multigner *et al.*, 2010). La limite de détection analytique (LD) était de 0,06 µg/L pour le chlordécone dans le sang de cordon, de 0,05 µg/L pour le DDE et le PCB-153 dans le sang de cordon, et de 0,02 µg/L pour le chlordécone dans le sang des enfants à l'âge de 7 ans. Parmi les PCB, trois congénères présentaient un taux de détection supérieur à 80 % : 138, 153

et 180. Le congénère 153 a été choisi dans les analyses statistiques car il est très bien corrélé aux autres congénères ($\rho > 0,8$) et reflète la concentration de PCB totaux dans le plasma (Glynn *et al.*, 2000).

3. Dosages des hormones circulantes

Les dosages des hormones circulantes ont été réalisés à l'Institut Mondor pour la Recherche Biomédicale.

La TSH, la fT3 et la fT4 ont été mesurées par dosage immuno-radiométrique (IM 3712 TSH Irma Kit, IM 1579 FT3, IM 1363 FT4, Beckman Coulter). Les résultats ont été exprimés en concentrations (milli-unités internationales par litre pour la TSH et picomoles par millilitre pour la fT3 et la fT4). Les coefficients de variation (CV) intra- et inter-essais étaient respectivement $< 3,7$ et $< 8,6$ pour la TSH, $< 6,4$ et $< 5,5$ pour la fT3, et $< 10,29$ et $< 7,58$ % pour la fT4.

L'IGF-1 a été mesuré par dosage radio-immunologique (IGF1-RIACT, Cisbio Bioassays, Codolet, France) et les concentrations exprimées en ng par millilitre. Le CV intra-essai était $< 3,8$ et le CV inter-essai $< 8,2$ %. La leptine a été mesurée par dosage immunoenzymatique (BioVendor Human Leptin ELISA, Brno, République tchèque) et les concentrations exprimées en ng par millilitre. Le CV intra-essai était $< 7,6$ et le CV inter-essai $< 6,7$ %. L'adiponectine totale a été mesurée par dosage immuno-enzymatique (ALPCO, Salem, NH, USA) et les concentrations exprimées en μg par millilitre. Le CV intra-essai était $< 5,7$ et le CV inter-essai $< 6,4$ %.

La DHEA, la TT, la DHT et l'E2 ont été dosés simultanément par chromatographie en phase gazeuse couplée à la détection par spectrométrie de masse (Giton *et al.*, 2011). En résumant, des étalons internes de stéroïdes deutérés (CDN Isotopes, Inc., Pointe-Claire, Québec, Canada) ont été ajoutés à tous les échantillons de sérum, qui ont ensuite été extraits avec du 1-

chlorobutane. Les extraits organiques ont été purifiés sur des colonnes SPE LC-Si conditionnées en silice haute pureté (Varian, Les Ulis, France). Tous les stéroïdes ont été dérivatisés avec du chlorure de pentafluorobenzoyl (77253-1ml, Sigma-Aldrich, Steinheim, Allemagne). Les extraits finaux ont été reconstitués dans de l'isooctane, puis transférés dans des flacons coniques pour être injectés dans le système GC (GC-2010 Plus, Shimadzu, Japon), équipé d'une colonne capillaire VF-17MS à 50 % de phénylméthylpolysiloxane (20 m x 0,15 mm, diamètre interne, épaisseur de film de 0,15 mm ; Agilent Technologies, Les Ulis, France). Un spectromètre de masse triple quadripolaire TQ8050 (Shimadzu, Japon) équipé d'une source d'ionisation chimique et fonctionnant en mode de surveillance d'ions uniques Q3 a été utilisé pour la détection. Les concentrations ont été rapportées pour la DHEA en nmol par litre et pour la DHT, la TT, et l'E2 en pmol par litre. Les CV intra- et inter-essais étaient respectivement < 3,5 et < 4,7 pour la DHEA, < 2,2 et < 2,1 pour le TT, < 3,0 et < 3,1 pour la DHT, et < 3,5 et < 4,1 % pour l'E2.

4. Dosage des lipides plasmatiques

Les concentrations de cholestérol et de triglycérides dans le plasma total du cordon ont été déterminées par voie enzymatique (DiaSys Diagnostic Systems GmbH ; Holzheim, Allemagne) et la concentration totale de lipides a été calculée suivant la méthodologie précédemment employée (Bernert *et al.*, 2007).

C Traitement et classement des données

L'âge des mères à l'accouchement a été calculé tenant compte de la date de naissance et la date d'accouchement. Les lieux de naissance de la mère et des grands-parents des enfants ont été classés selon la région géographique (Caraïbe : Guadeloupe, Martinique, Dominique ou Haïti ; Europe dont la France métropolitaine). L'indice de masse corporelle a été calculé comme le rapport du poids (kg) à la taille au carré (m²). Le gain de poids gestationnel a été calculé comme la différence de poids entre la date présumée de début de grossesse et la date d'accouchement puis catégorisé en 4 classes (insuffisant, normal, excessif ou très excessif), selon les recommandations de *l'Institute of Medicine* (Rasmussen and Yaktine, 2009). Le niveau d'éducation a été estimé sur la base du nombre d'années de scolarité (< 12 ans ou inférieur au baccalauréat ; > 12 ans ou baccalauréat et au-delà).

Les origines ethniques ne peuvent être enregistrées selon la loi française. L'origine géographique des enfants a été estimée à partir des lieux de naissance des grands-parents : Caraïbes (Guadeloupe, Martinique, Dominique et Haïti) et Européenne (France métropolitaine, reste de l'Europe).

La prématurité a été définie comme une naissance avant la 37^{ème} semaine d'aménorrhée (World Health Organization, 2010). Le début de la grossesse a été calculé sur la base du premier jour des dernières règles et corrigé ou confirmé par échographie. Le petit poids pour l'âge gestationnel a été estimé sur la base du 10^{ème} percentile de la distribution des naissances en France selon l'âge gestationnel à la naissance et le sexe (AUDIPOG, 2008).

A partir du poids et de la taille de l'enfant à 7 ans, les z-score du poids et de la taille ont été estimés. Le z-score est la différence en écart-types entre la valeur d'un paramètre pour un individu et la valeur médiane d'une population de référence pour le même sexe et âge en utilisant les références de l'OMS (WHO Multicentre Growth Reference Study Groupe, 2006).

D Analyses statistiques

1. Analyses descriptives

Toutes les analyses ont été stratifiées par sexe en raison des différences entre les sexes dans la production d'hormones et du dimorphisme sexuel de certains effets du chlordécone sur l'organisme.

Les variables continues ont été décrites à l'aide d'indicateurs de tendance centrale (moyenne, médiane), de valeurs extrêmes (minimum et maximum) et de distributions (percentiles, intervalles inter-quartiles). Les variables catégorielles ont été réparties en classes et les effectifs exprimés en pourcentage. La normalité de la distribution des variables continues a été vérifiée en utilisant la méthode dite du Q-Q plot (quantile-quantile plot). Pour les variables continues dont les distributions ne suivaient pas une loi normale, des transformations Log10 ont été effectuées (chlordécone dans le sang de cordon, chlordécone à l'âge de 7 ans, TSH, DHEA, DHT, TT, E2).

Les concentrations de chlordécone dans le sang de cordon ont été considérées comme des variables catégorielles (quartiles, sur la base de leur distribution dans l'étude de population) ou continues après transformation log10.

2. Analyses bi-variées

Les comparaisons entre deux variables continues ont été étudiées en utilisant la corrélation de Pearson (paramétrique) lorsque la distribution suit une loi normale ou de Spearman (non paramétrique) lorsque la distribution dévie de la normalité. Les comparaisons entre deux variables catégorielles ont été analysées par des tests de contingence (χ^2). La comparaison entre une variable continue en fonction d'une variable catégorielle à deux classes a été calculée

avec un test paramétrique (test t de Student) ou non paramétrique (U Mann-Whitney) en fonction de la distribution, normale ou non, de la variable continue.

3. Mesure des associations

Plusieurs méthodes ont été employées pour estimer les associations.

3.1 Régression linéaire

La régression linéaire sans et avec ajustement à des variables de confusion a permis de calculer le coefficient β de régression et son intervalle de confiance à 95%. Le coefficient β exprime la variation (positive ou négative) de la variable dépendante en continue (i.e. hormones) en fonction de la variable indépendante classée en catégorie ou en continue (i.e. concentration plasmatique en chlordécone). Il est obtenu en effectuant un centrage-réduction de toutes les variables afin d'obtenir pour chacune une moyenne égale à 0 et un écart-type égal à 1. La régression linéaire multiple permet d'étudier l'association entre une ou plusieurs variables indépendantes prédictives (la variable d'intérêt et celles représentant des facteurs potentiels de confusion) et une variable dépendante d'étude ou de critère. Cette régression prend la forme de l'équation générale suivante :

$$Y = a + \beta_1 * X_1 + \beta_2 * X_2 = \dots \beta_n * X_i + \epsilon$$

où Y est la variable dépendante, X_i les variables indépendantes, a une constante, β_n sont les coefficients de régression et ϵ est le résidu. Les coefficients β fournissent alors une estimation des effets pour chaque catégorie par rapport à la catégorie de référence.

3. 2 Régression logistique

La régression logistique, sans et avec ajustement à des variables de confusion, a permis de calculer l'odds ratio (OR) et son intervalle de confiance à 95 %. L'OR exprime le risque de la variable dépendante, exprimée en continue ou en catégorie (i.e. hormones), par catégorie ou par unité de la variable indépendante (concentration plasmatique du chlordécone). La régression logistique multiple permet d'étudier l'association entre une ou plusieurs variables indépendantes prédictives (la variable d'intérêt et celles représentant des facteurs potentiels de confusion) et une variable dépendante d'étude ou de critère. Cette régression prend la forme de l'équation générale suivante :

$$P(Y = 1|X_1, X_2, \dots, X_p) = \frac{1}{1 + \exp\{-\alpha + \sum_{i=1}^p \beta_i X_i\}}$$

qui permet de calculer la probabilité de survenue de l'évènement Y (variable dépendante) quand la valeur des variables X_i (variables indépendantes) est connue.

La régression logistique s'écrit comme un modèle linéaire en introduisant le Logit de P :

$$\text{Logit } P = \alpha + \sum_{i=1}^p (\beta_i X_i)$$

et où les coefficients β expriment l'effet propre de chaque variable indépendante X_i .

Les associations entre l'exposition *in utero* au chlordécone et les hormones dont les concentrations étaient détectables à plus de 90 % (TSH, FT3, FT4, DHEA, IGF-1 et adiponectine pour les deux sexes, et leptine pour les filles) ont été analysées par régression linéaire multiple, permettant de calculer le coefficient de régression β et son intervalle de confiance à 95 % (IC95 %). Les hormones ont été incluses dans le modèle après imputation simple des valeurs < LD (Jin, Hein and Hines, 2011) et transformation log10. Les hormones présentant de faibles taux de détection, > 25%, (DHT, TT et E2 pour les deux sexes, et leptine

pour les garçons) ont été dichotomisées en fonction de leur LD (< LD vs > LD) et les associations avec l'exposition *in utero* au chlordécone analysées à l'aide de modèles de régression logistique multiple, permettant l'estimation de l'OR.

Les coefficients de corrélation de rang de Spearman (ρ) entre les concentrations plasmatiques de chlordécone et ceux du DDE ou de PCB-153 dans le sang de cordon étaient respectivement de 0,16 ($p = 0,002$) et de -0,01 ($p = 0,83$). Par conséquent, des analyses supplémentaires de sensibilité ont été réalisées en incluant le DDE. Bien que les concentrations de chlordécone dans le sang de cordon et chez l'enfant à 7 ans étaient faiblement corrélées ($\rho = 0,09$, $p = 0,14$), les concentrations de chlordécone chez l'enfant à 7 ans ont été incluses comme un facteur potentiel de confusion supplémentaire dans une analyse de sensibilité e.

3.3 Modèles additifs généraux

Des modèles additifs généraux (*Generalized Additive Models* - GAM) ont été mis en œuvre, comprenant des splines cubiques restreints, pour déterminer les composantes linéaires et non-linéaires des associations entre l'exposition *in utero* au chlordécone et les niveaux circulants d'hormones (Desquilbet and Mariotti, 2010).

Tous les tests statistiques étaient bilatéraux et les valeurs $p < 0,05$ ont été considérées comme statistiquement significatives. Les analyses statistiques ont été réalisées en utilisant le logiciel Stata 15.1 (College Station, Texas, USA) pour les modèles de régression linéaire et logistique et le logiciel SAS (SAS Institute Inc., North Carolina, USA) pour la modélisation GAM.

4. Stratégie de sélection des facteurs d'ajustement

La sélection des facteurs d'ajustement a été faite par l'intermédiaire d'analyses bi-variées. Les covariables maternelles suivantes ont été considérées comme des facteurs potentiels de confusion: âge à l'accouchement (années), origine géographique des grands-parents (Caraïbes vs Europe), l'IMC maternel en début de grossesse (kg/m²), la prise de poids pendant la grossesse (insuffisante, normale, excessive ou très excessive), le niveau d'éducation de la mère (< 12 ans de scolarité vs \geq 12 ans de scolarité), le tabagisme pendant la grossesse (jamais vs occasionnel ou régulier) et la consommation d'alcool pendant la grossesse (jamais vs occasionnelle ou régulier.). Les covariables concernant l'enfant ont également été pris en compte : âge exact lors de l'examen (années), z-score de la taille, z-score de l'IMC, naissance prématurée (oui, non), petit pour l'âge gestationnel (oui vs non), allaitement (oui vs non), heure de la journée où le prélèvement de sang a été effectué, et concentration totale de lipides dans le plasma du cordon (g/L). Les caractéristiques des prélèvements de sang (hémolyse inexistante, faible, modérée ou forte) car elles peuvent affecter certaines analyses hormonales (Panesar and Lit, 2010).

Les valeurs catégorielles manquantes pour chaque covariable ont été codées sous la forme d'une variable indicatrice. Les valeurs des concentrations plasmatiques en chlordécone en dessous de la LD ont été imputées par une méthode d'estimation du maximum de vraisemblance (Jin, Hein and Hines, 2011). Pour les hormones dont le taux de détection était supérieur à 90 %, les valeurs en dessous de la LD ont été remplacées par $LD/\sqrt{2}$ selon l'approche décrite par Hornung et Reed (Hornung and Reed, 1990).

L'ensemble des covariables ont été incluses dans les modèles statistiques, puis sélectionnées en appliquant une procédure de *backward elimination* (élimination pas à pas) en utilisant un seuil de $p < 0,2$.

Le test de qualité d'ajustement, *goodness-of-fit* de Hosmer-Lemeshow, a été utilisé pour les modèles logistiques finaux.

III. Résultats

1. Exposition prénatale *in utero* au chlordécone et hormones thyroïdiennes, métaboliques et stéroïdiennes à l'âge de sept ans

Résumé

Les enfants inclus dans l'étude avaient un âge moyen de 7,7 ans pour les garçons et de 7,6 ans pour les filles. La majorité des familles (97%) étaient originaire de la Caraïbe. L'âge moyen des mères à l'accouchement était de 32 ans. Treize pour cent des enfants sont nés prématurément.

La fréquence de détection et la concentration médiane de chlordécone dans le sang de cordon (exposition prénatale) étaient de 79 % et 0,25 µg/L chez les garçons, et de 76,4 % et 0,21 µg/L chez les filles. À l'âge de sept ans, le chlordécone a été détecté dans 73,8 % des prélèvements de sang (concentration médiane = 0,06 µg/L) chez les garçons et dans 71,1 % (concentration médiane = 0,05 µg/L) chez les filles.

La fréquence de détection des hormones était de 100 % pour la TSH, fT3, fT4, IGF-1 et adiponectine chez les garçons et chez les filles. La fréquence de détection de la DHEA était de 94,1% chez les garçons et de 99,1% chez les filles, et celle de la leptine de 91,7% chez les filles. La fréquence de détection était comprise entre 14,3 et 72,6 % pour les autres hormones (DHT, TT et E2 pour les deux sexes, et leptine pour les garçons). Les filles présentaient des taux circulants significativement plus élevés de fT3, DHEA, TT, DHT, E2, IGF-1 et leptine comparé aux garçons, tandis que ceux de la TSH, fT4 et adiponectine ne différaient pas selon le sexe.

Les taux circulants en TSH ont été retrouvés significativement plus élevés pour le 3^{ème} quartile d'exposition prénatale au chlordécone comparées au 1^{er} quartile le plus faible chez les filles

($\beta_{\text{ajusté}} = 0,22$, IC à 95 % = 0,01-0,44). La modélisation non linéaire a confirmé une relation non-monotone en U inversé (composante non linéaire, $p = 0,04$). Des résultats similaires ont été observés dans des analyses de sensibilité prenant en compte les concentrations prénatales en DDE ($\beta_{\text{ajusté}} = 0,18$, IC95 % = -0,03-0,39 pour le 3^{ème} quartile) ou celles de chlordécone dans le sang des enfants à 7 ans ($\beta_{\text{ajusté}} = 0,23$, IC95 % = 0,01 - 0,45 pour le 3^{ème} quartile). Aucune association entre l'exposition prénatale au chlordécone et taux circulants de fT4 ou fT3 n'a été observée quel que soit le sexe.

Aucune association significative n'a été observée entre l'exposition prénatale au chlordécone et les niveaux circulants en hormones métaboliques et quel que soit le sexe.

S'agissant des hormones sexuelles, nous avons trouvé une augmentation significative de DHEA pour le 3^{ème} quartile d'exposition prénatale au chlordécone ($\beta_{\text{ajusté}} = 0,54$, IC95 % = 0,08-1,01 chez les garçons ; $\beta_{\text{ajusté}} = 0,36$, IC 95% = 0,02-0,71, chez les filles). Une augmentation, toujours pour le 3^{ème} quartile d'exposition prénatale au chlordecone, a été observée pour la TT ($OR_{\text{ajusté}} = 3,22$, IC 95% = 1,08-9,6 chez les garçons et $OR_{\text{ajusté}} = 3,28$, IC 95% = 1,32-8,17 chez les filles) et la DHT ($OR_{\text{ajusté}} = 3,70$, IC à 95 % = 1,29-10,6 chez les garçons et $OR_{\text{ajusté}} = 3,20$, IC95 % = 1,01-10,2 chez les filles). Ces résultats sont stables après ajustements supplémentaires à l'exposition prénatale au DDE ou au chlordécone mesuré à l'âge de sept ans. Aucune association concernant l'E2 n'a été constatée. La modélisation non linéaire a confirmé une relation non-monotone en U inversé pour la DHEA (composante non linéaire, $p = 0,004$) et la DHT ($p = 0,003$) et une tendance, bien que non significative, pour la TT ($p = 0,09$) et uniquement chez les garçons.

Ces résultats ont fait l'objet d'une publication dans le journal *Frontiers in Endocrinology* (Front Endocrinol (Lausanne). 2021 Nov 22;12:771641. doi: 10.3389/fendo.2021.771641):

***In Utero* chlordecone exposure and thyroid, metabolic, and sex-steroid hormones at the age of seven years: A study from the TIMOUN mother-child cohort in Guadeloupe.**

Gülen Ayhan^{1*}, Florence Rouget², Frank Giton³, Nathalie Costet⁴, Léah Michineau⁴, Christine Monfort⁴, Jean-Pierre Thomé⁵, Philippe Kadhel¹, Sylvaine Cordier⁴, Alejandro Oliva⁶, and Luc Multigner⁴

¹ CHU de Guadeloupe, Univ Antilles, Inserm, EHESP, Irset (Institut de recherche en santé, environnement et travail) -UMR_S 1085, Rennes, France

² CHU de Rennes, Univ Rennes, Inserm, EHESP, Irset (Institut de recherche en santé, environnement et travail) - UMR_S 1085, Rennes, France

³ AP-HP Hôpital Henri Mondor, Pôle Biologie-Pathologie, IMRB U955, Créteil, France

⁴ Univ Rennes, Inserm, EHESP, Irset (Institut de recherche en santé, environnement et travail) -UMR_S 1085, Pointe à Pitre, France

⁵ LEAE-CART (Laboratoire d'Ecologie Animale et d'Ecotoxicologie-Centre de Recherche Analytique et Technologique), Université de Liège, Liège, Belgium

⁶ Center for Interdisciplinary Studies, National University of Rosario, Rosario, Argentina

*** Correspondence:**

Gülen Ayhan
gulen.ayhan@inserm.fr

Keywords: chlordecone, endocrine disruptors, *in utero* exposure, hormones, children

Abstract

Background

Chlordecone is an endocrine-disrupting chemical with well recognized estrogenic and progestagenic properties. This organochlorine insecticide was extensively used in the French West Indies from 1973 to 1993 to control the banana root borer. Due to its poor degradation in the environment, permanently polluted soil is responsible for the current contamination of the food chain and human beings. We aimed to examine the relationship of *in utero* exposure to chlordecone and thyroid (thyroid stimulating hormone [TSH], free tri-iodothyronine [FT3], free thyroxine [FT4], metabolic (insulin growth-factor 1, leptin, adiponectin), and sex-steroid (dehydroepiandrosterone [DHEA], total testosterone [TT], dihydrotestosterone [DHT]) hormone levels in children at the age of seven years who participated in TIMOUN, an ongoing birth cohort in Guadeloupe.

Methods

Chlordecone concentrations were measured in cord-blood at delivery. Thyroid, metabolic, and sex-steroid hormone levels were determined in the blood of children at seven years of age. Associations between *in utero* chlordecone exposure and hormone levels at seven years of age were assessed by multiple linear or logistic regression, controlling for confounding factors.

Results

Among the study population (210 boys and 228 girls), chlordecone and hormone measurements were available for 124 boys and 161 girls. We found the third quartile of *in utero* chlordecone exposure relative to the lowest quartile to be associated with elevated TSH levels in girls and elevated DHEA, TT, and DHT levels in both sexes. Complementary non-linear analysis (spline regression) confirmed a significant non-linear trend for TSH in girls and DHEA and DHT in boys.

Conclusion

In utero chlordecone exposure was associated with elevated levels of selected thyroid (TSH) and sex-steroid (DHEA, TT, and DHT) hormones at seven years in a non-monotonic dose response (inverted U) relationship. The implications for future health and reproductive function in puberty and adulthood should be determined.

1 Introduction

Chlordecone is a persistent organochlorine insecticide that was extensively used in Guadeloupe and Martinique (French West Indies, FWI) from 1973 to 1993 to fight against the banana root borer (1). This pesticide undergoes no significant biotic or abiotic degradation in the environment and is still present in soils where it was applied (2). In addition to soils, chlordecone pollution affects superficial water, ground water, and marine coastal waters and contaminates the terrestrial and aquatic food chains (3,4). The analysis of blood samples has shown that a large proportion of the French West Indies population, both infants and adults, are contaminated by chlordecone (1,5–7). Chlordecone crosses the human placental barrier, thus exposing the fetus during its development (8,9).

Epidemiological studies conducted in the FWI have reported that chlordecone exposure is associated with an increased risk of prostate cancer in adult men, preterm birth in pregnant women, and altered growth, cognitive, motor or visual development in toddlers and children (8,10–15).

Several biological mechanisms have been suggested to explain the unwanted effects of chlordecone on health. Chlordecone has the capacity to inhibit brain ATPases, as well as that

to interact with multiple neurotransmitters (noradrenaline, dopamine, GABA, etc.) (16). Moreover, estrogenic and progestagenic-like properties have been clearly established both *in vivo* and *in vitro* (17–22). Chlordecone binds to estrogen receptors α (ER α) and β (ER β), acting as an agonist of ER α and an antagonist of ER β (23,24). In addition to its interaction with nuclear ERs, chlordecone may activate alternative estrogen signaling pathways or other enzymes and receptors involved in steroid homeostasis (25-29). These data all support chlordecone an endocrine disruptor.

Endocrine-disrupting chemicals (EDCs) are exogenous agents that interfere with the synthesis, secretion, transport, metabolism, binding action, and/or elimination of natural blood hormones (30). Hormonal homeostasis is essential for a large variety of physiological processes, including growth, development, reproduction, energy balance, metabolism, and the regulation of body weight, among others (31). By interfering with hormonal homeostasis, EDCs may affect such physiological processes and lead to deleterious effects on many endocrine systems, with negative outcomes (32). Among the key characteristics of EDCs are those of being able to alter hormone synthesis, transport, metabolism, and clearance (33). Such alterations can result in changes in circulating hormone levels, which, in turn, can lead to negative health outcomes.

Few studies have investigated the relationship between chlordecone exposure and circulating hormone levels. No association was found among healthy adult Guadeloupian men between chlordecone exposure and circulating levels of dehydroepiandrosterone (DHEA), DHEA-sulphate, androstenedione, androstenediol, total testosterone (TT), free and bioavailable testosterone, dihydrotestosterone (DHT), estrone, E1-sulphate, or estradiol (E2) (28). In the TIMOUN Mother-Child cohort study in Guadeloupe, *in utero* exposure to chlordecone has been shown to be associated with increased thyroid stimulating hormone (TSH) levels at three

months of age, but only for boys, without modification of free tri-iodothyronine (FT3) or free thyroxine (FT4) levels (35).

The *in utero* period of development is a recognized temporal window of vulnerability during which EDCs may exert their effects, resulting in a large spectrum of disorders, some of which are sexually dimorphic, later in life (32). Here, we investigated the relationship between prenatal (*in utero*) exposure to chlordecone and the circulating levels of thyroidal (TSH, FT3, FT4), metabolic (Insulin growth-factor 1 [IGF-1], adiponectin, leptin), and sex-steroid (DHEA, TT, E2) hormones in children at seven years of age who participated in the follow-up of the TIMOUN Mother-Child cohort study.

2 Materials and Methods

2.1 Participants

This study was conducted in Guadeloupe (French West Indies), a Caribbean archipelago. The TIMOUN mother-child cohort was established to investigate the consequences of prenatal (maternal or *in utero*) exposure to chlordecone on pregnancy and child development. From November 2004 to December 2007, 1,068 pregnant women from the general population were enrolled during their third-trimester prenatal visit at public health centers (University Hospital of Pointe-à-Pitre, General Hospital of Basse-Terre, and antenatal care units) (6). Questionnaires were administered at inclusion to assess their social, demographic, occupational, medical, and family characteristics, as well as lifestyle habits. At delivery, data concerning maternal diseases during pregnancy, delivery, and the health status and anthropometric characteristics of the newborn at birth were collected by the medical staff and maternal and cord blood samples were obtained. Follow-up visits of the children were conducted afterwards at various ages (3, 7, and

18 months) to evaluate the development of the children (8,9,35). When the children were seven years of age (May 2011 to October 2015), 1,033 mothers initially included in the cohort were contacted for a follow-up interview and a medical examination of their child. Among them, 589 (57% of the initial cohort) were interviewed and had their child examined at the University Hospital of Guadeloupe. During the medical examination of the children, face-to-face interviews were conducted with their mothers to collect information about the socio-economic context in which the child was growing and the health of the child, including medication intake. A blood sample was also collected from the children at the end of the examination. We excluded five children from the present study because of major congenital anomalies or severe diseases that could affect hormone levels. We then retained those for whom at least one blood hormone concentration was successfully measured at seven years of age, leaving 438 children (210 boys and 228 girls). Among them, a cord-blood chlordecone measurement was available for 285 (124 boys and 161 girls). No children were treated with hormonal or anti-hormonal medications.

The study was approved by the relevant ethical committee for studies involving human subjects (Comité de Protection des Personnes Sud-Ouest et Outremer III (n° 2011-AOOSI-40). Each parent provided written informed consent.

2.2 Blood collection

Blood samples at birth (umbilical cord blood) and at seven years of age were collected in EDTA tubes and, after centrifugation, plasma samples were conserved in polypropylene Nunc® tubes at -30°C. They were transferred on dry ice by airmail to the Center for Analytical Research and Technology (CART) at Liège University in Belgium for organochlorine analysis and to the steroid mass spectrometry platform of the Mondor Institute for Biomedical Research, Créteil, France, for hormone analysis.

2.3 Organochlorine analyses

Blood samples were analyzed for chlordecone, p,p'-dichlorodiphenyldichloroethylene (DDE, the major and most persistent metabolite of dichlorodiphenyltrichloroethane, DDT), and the non-dioxin-like polychlorinated biphenyl congener 153 (PCB-153) by high-resolution gas chromatography with Ni⁶³ electron capture detection. Detailed information about the sampling, analysis, and quality assurance and control have been provided elsewhere (10,36). Among PCBs, we selected PCB-153 because it correlates very well with the total PCB concentration in plasma (37). The analytical limit of detection (LD) was 0.06 µg/L for chlordecone in cord blood, 0.05 µg/L for DDE and PCB-153 in cord blood, and 0.02 µg/L for chlordecone in the children's blood.

2.4 Hormone analyses

TSH, FT3, and FT4 were measured by immuno-radiometric assay (IM 3712 TSH Irma Kit, IM 1579 FT3, IM 1363 FT4, Beckman Coulter). Results were expressed as concentrations (milli-international units per liter for TSH and picomoles per milliliter for FT3 and FT4). The intra- and inter-assay coefficients of variation (CVs) were ≤ 3.7 and ≤ 8.6 for TSH, ≤ 6.4 and ≤ 5.5 for FT3, and ≤ 10.29 and ≤ 7.58 % for FT4, respectively.

Insulin growth-factor 1 (IGF-1) was measured by radioimmunoassay assay (IGF1-RIACT, Cisbio Bioassays, Codolet, France) and concentrations are expressed in ng per milliliter. The intra-assay CV was ≤ 3.8 and the inter-assay CV $\leq 8.2\%$. Leptin was measured by enzyme-linked immunosorbent assay (BioVendor Human Leptin ELISA, Brno, Czech Republic) and concentrations are expressed in ng per milliliter. The intra-assay CV was ≤ 7.6 and the inter-assay CV $\leq 6.7\%$. Total adiponectin was measured by enzyme-linked immunosorbent assay

(ALPCO, Salem, NH, USA) and concentrations are expressed in μg per milliliter. The intra-assay CV was ≤ 5.7 and the inter-assay CV $\leq 6.4\%$.

DHEA, TT, DHT, and E2 were assayed simultaneously by gas chromatography-mass spectrometry, as previously described (38). Briefly, deuterated steroid internal standards (CDN Isotopes, Inc., Point- Claire, Quebec, Canada) were added to all plasma samples, which were then extracted with 1-chlorobutane. The organic extracts were purified on conditioned high-purity silica LC-Si SPE columns (Varian, Les Ulis, France). All steroids were derivatized with pentafluorobenzoyl chloride (77253-1ml, Sigma-Aldrich, Steinheim, Germany). The final extracts were reconstituted in isooctane and then transferred to conical vials for injection into the GC system (GC-2010 Plus, Shimadzu, Japan), equipped with a 50% phenylmethylpolysiloxane VF-17MS capillary column (20 m x 0.15 mm, internal diameter, 0.15 mm film thickness; Agilent Technologies, Les Ulis, France). A TQ8050 (Shimadzu, Japan) triple quadrupole mass spectrometer equipped with a chemical ionization source and operating in Q3 single-ion monitoring mode was used for detection. Concentrations were reported for DHEA in nmol per liter and for DHT, TT, and E2 in pmol per liter. The intra- and inter-assay CVs were ≤ 3.5 and ≤ 4.7 for DHEA, ≤ 2.2 and ≤ 2.1 for TT, ≤ 3.0 and ≤ 3.1 for DHT, and ≤ 3.5 and $\leq 4.1\%$ for E2, respectively.

2.5 Lipid analysis

Total cord plasma cholesterol and triglyceride concentrations were determined enzymatically (DiaSys Diagnostic Systems GmbH; Holzheim, Germany) and the total lipid concentration calculated as previously described (39).

2.6 Data and statistical analysis

All analyses were stratified by sex because of gender differences in hormone production and potential sexual dimorphism related to the effect of chlordecone. Continuous variables are described as means, medians, inter-quartile ranges, and percentiles. Mean ranks between unpaired groups were compared using the Mann Whitney test in descriptive bivariate analyses. Cord-blood chlordecone concentrations were considered to be categorical (quartiles, based on their distribution in the population study) or continuous variables after \log_{10} transformation. Chlordecone values below the LOD were imputed by a maximum likelihood estimation method (40).

Associations between *in utero* chlordecone exposure and hormones with > 90% detectable values (TSH, FT3, FT4, DHEA, IGF-1, and adiponectin for both sexes, and leptin for girls) were analyzed by multiple linear regression, allowing calculation of the β regression coefficient and its 95% confidence interval (95%CI). Hormones were included in the model after the imputation of values < LOD (40) and a \log_{10} transformation, as they were log-normally distributed. Hormones with 14.3 to 72.6% detectable values (DHT, TT, and E2 for both sexes, and leptin for boys; see Table 3) were dichotomized according to their LOD (< LOD vs \geq LOD) and potential associations with *in utero* chlordecone exposure analyzed using multiple logistic regression models, allowing estimation of the odds ratio (OR) and its 95%CI.

The following maternal covariates were considered to be potential confounding factors: age at delivery (years), geographic origin (Caribbean vs European), body mass index (BMI, kg/m^2), weight gain during pregnancy (insufficient, normal, excessive, or very excessive, according to the guidelines of the Institute of Medicine (41), education (< 12 years schooling vs \geq 12 years schooling), smoking during pregnancy (never vs ever), and alcohol consumption during

pregnancy (never *vs* ever). We also considered the following child covariates: exact age at examination (years), z-score height, z-score BMI, preterm birth (yes, no), small for gestational age (tenth percentile (42); yes, no), breastfeeding (yes, no), time of day when blood was drawn, and total cord-plasma lipid concentration (g/L). The characteristics of the samples were taken into account, as hemolysis was present in some (ranked by visual inspection as none or light, moderate, or strong) and could have affected the hormonal analysis. These covariates, including hemolysis, were included in all statistical models and then selected by applying a backward stepwise elimination procedure at $P < 0.2$. Missing values for each covariate were coded as an indicator variable to indicate missing. The Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test was used for the final logistic models. Spearman's rank correlation values (ρ) between cord chlordecone and DDE or PCB-153 levels were 0.16 ($P = < 0.002$) and -0.01 ($P = 0.83$), respectively. Therefore, supplementary analyses were conducted by including DDE. Moreover, although cord-blood and child chlordecone concentrations were poorly correlated ($\rho = 0.09$, $P = 0.14$), we considered child chlordecone levels as confounder in an additional supplementary analysis.

We also implemented general additive models (GAM), including restricted cubic splines, to fit a potential non-linear association between *in utero* chlordecone exposure and hormone levels (43). Analyses were carried out using Stata 15.1 (College Station, Texas, USA) for linear and logistic regression modeling and SAS (SAS Institute Inc., North Carolina, USA) for GAM modeling. All tests were two-tailed, and P values < 0.05 were considered statistically significant.

3 Results

The mothers' and children's characteristics according to the sex of the child are presented in Table 1. Children included in the study had an average age of 7.7 years for boys and 7.6 years for girls. The geographical origin of the family was predominantly the Caribbean islands (~97%). The mothers' mean age at delivery was 32 years and very few reported alcohol consumption (~3%) or smoking (~2%) during pregnancy. Thirteen percent of the children were born preterm.

The distributions of organochlorine contaminants in cord blood and the blood of the children at seven years of age are presented in Table 2. The detection frequency and median concentration of chlordecone in cord blood was 79% and 0.25 µg/L for boys, and 76.4% and 0.21 µg/L for girls. DDE and PCB-153 were also detected in 79.5% (median concentration = 0.22 µg/L) and 56.7 (0.07 µg/L) of the cord blood samples of boys and 84.9% (0.31 µg/L) and 52.2% (0.06 µg/L) of those of girls, respectively. At seven years of age, chlordecone was detected in 73.8% (median concentration = 0.06 µg/L) of the blood samples of boys and 71.1% (0.05 µg/L) of those of girls. We observed no differences according to sex, regardless of the contaminants considered (Table 2).

The distribution of hormone concentrations in the blood of the children at seven years of age is presented in Table 3. The detection frequency was 100% for TSH, FT4, FT3, IGF-1, and adiponectin for both sexes. The detection frequency for DHEA was 94.1% for boys and 99.1% for girls, whereas it was 91.7% for leptin for girls. The detection frequency was between 14.3 and 72.6% for the other hormones (DHT, TT, and E2 for both sexes, and leptin for boys). Girls showed significantly higher plasma levels of FT3, DHEA, TT, DHT, E2, IGF-1, and leptin than

boys, whereas TSH, FT4, and adiponectin did not differ according to sex (Table 3). TSH, FT3 and FT4 levels were within normal range expected at the age of seven years (44). For the other hormones, available information are scarce and there is no well-established reference values in large populations of children at the age of seven years.

The results of crude and adjusted linear or logistic regression analyses for *in utero* chlordecone exposure are presented in Tables 4 to 6 for thyroid, metabolic, and sex-steroid hormones, respectively. Spearman's rank correlation values (ρ) between cord chlordecone and DDE or PCB-153 levels were 0.16 ($P = < 0.002$) and -0.01 ($P = 0.83$), respectively. Therefore, supplementary analyses were conducted by including DDE. Moreover, although cord-blood and child chlordecone concentrations were poorly correlated ($\rho = 0.09$, $P = 0.14$), we considered child chlordecone levels as confounder in an additional supplementary analysis.

These supplementary adjustments are presented in Supplemental Material (Supplemental Tables S1 to S3).

Multiple linear regression analysis showed TSH levels to be significantly higher in the third quartile of cord-blood chlordecone concentrations for girls than those in the lowest quartile (adjusted model, $\beta = 0.22$, 95%CI = 0.01-0.44; Table 4). Non-linear modelling using restricted cubic splines of the associations between cord-blood chlordecone concentrations (as continuous variables) and TSH levels in girls showed a significant non-linear trend (adjusted model, $P = 0.04$) (Figure 1). We obtained comparable results following additional adjustments for cord blood DDE or child blood chlordecone concentrations in the multivariable models ($\beta = 0.18$, 95%CI = -0.03-0.39, and $\beta = 0.23$, 95%CI = 0.01-0.45 for the third quartile relative to the lowest for cord-blood DDE and child blood chlordecone, respectively) (Supplemental Table S1). By

contrast, we observed no association between *in utero* chlordecone exposure (as continuous values or categorized by quartiles) and FT4 or FT3 levels for either sex.

There were no significant associations between cord-blood chlordecone concentration (as continuous or categorized variable) and any metabolic hormones, regardless of the adjustment model (Table 5, Supplemental Table S2).

In terms of sex-steroid hormones, we found significantly higher levels in the third quartile of cord blood chlordecone concentration than in the lowest quartile for DHEA (adjusted model, $\beta = 0.54$, 95%CI = 0.08-1.01, for boys; $\beta = 0.36$, 95%CI = 0.02-0.71, for girls), TT (adjusted model, OR = 3.22, 95%CI = 1.08-9.6, for boys; OR = 3.28, 95%CI = 1.32-8.17, for girls), and DHT (adjusted model, OR = 3.70, 95%CI = 1.29-10.6, for boys; OR = 3.20, 95%CI = 1.01-10.2, for girls) (Table 6). Supplementary adjustments for cord blood DDE or child blood chlordecone concentrations had a minimal impact on the estimates (Supplemental Table S3). By contrast, we observed no associations concerning E2, regardless of the adjustment model (Table 6, Supplemental table S3). Non-linear modelling of the associations between cord blood chlordecone exposure as a continuous variable and sex-steroid hormone levels showed a significant non-linear trend for DHEA ($P = 0.004$) and DHT ($P = 0.003$) and a non-significant non-linear trend for TT ($P = 0.09$) for boys only in adjusted models (Figure 1).

4 Discussion

In the TIMOUN Mother-Child Cohort Study, we examined the association between prenatal (*in utero*) chlordecone exposure and thyroid, metabolic, and sex-steroid hormone levels in children at seven years of age. This age is a critical period during the process of child development, as it occurs at the end of the period of adiposity rebound (between five and seven

years) (45) and before the onset of puberty, corresponding to the pre-pubertal surge from the adrenal gland (adrenarche) (46).

We found a non-monotonic (inverted-U) association between *in utero* exposure to chlordecone, assessed by concentrations in cord blood, and TSH levels for girls and DHEA, TT, and DHT levels for both boys and girls. Only the third quartile of *in utero* exposure was associated with significantly increased hormone levels. Supplementary adjustments for *in utero* DDE or postnatal chlordecone exposure did not change the results. Complementary non-linear analysis (spline regression) confirmed a significant non-linear trend for TSH levels in girls and for DHEA and DHT levels in boys, as well as a statistically nonsignificant trend for TT levels in boys.

4.1 Non-monotonic dose-response

The non-monotonic dose-response (NMDR) we observed between *in utero* chlordecone exposure and certain hormones (inverted U-shaped curve) is characterized by significant associations at intermediate exposure concentrations. Such a relationship is not entirely unexpected, as it is recognized that certain EDCs may exhibit such patterns in experimental studies (47,48). NMDRs can arise from numerous molecular mechanisms, such as opposing effects induced by multiple receptors differing in their affinity, receptor desensitization, negative feedback with increasing dose, or dose-dependent modulation of metabolism (49). In the TIMOUN Mother-Child Cohort Study, we previously observed a similar NMDR between *in utero* chlordecone exposure and birth weight in overweight and obese mothers (14). Nevertheless, the inverted U-shaped association we observed in the present study should be interpreted with caution and we cannot exclude that it may result from a chance finding

resulting from residual confounding or multiple comparisons. Considering these limitations, we discuss the biological plausibility of the observed associations.

4.2 Thyroid hormones

In the TIMOUN Mother-Child Cohort Study, we previously reported that cord-blood chlordecone concentrations were monotonously associated with increased TSH levels at three months of age in boys only, without modification of FT4 or FT3 levels (35). At seven years, we no longer observed such a profile in boys. However, we observed this profile in girls but with a non-monotonic dose-response pattern. In our population study, 7 (4.4%) of the 159 girls showed a slight increase in TSH levels to between 4.5 and 6.6 mIU/L, with strictly normal free thyroid hormone levels. The clinical importance of such a slight increase in plasma TSH levels (below 10 mIU/L) and the precise upper limit of the normal range for plasma TSH levels is still debated (50,51). Although we cannot predict the clinical significance of our observations, the natural history of slight TSH elevations in healthy children who were not being drug treated show spontaneous normalization of TSH values (52). The biological mechanisms by which chlordecone could affect the thyroid axis are still unknown. A series of *in vivo* studies reported thyroid disruption in embryo and adult rare minnows exposed to chlordecone (53). However, complementary *in vitro* and *in silico* experiments showed only weak potency for the interaction of chlordecone with thyroid-related proteins (including thyroid receptors α and β) and suggested that thyroid alterations could be attributed to its interactions with ERs (53). Thus, the observed thyroid alterations in fish may have resulted from the well-recognized estrogenic activity of chlordecone. Whether a similar biological mechanism by which chlordecone could affect the thyroid axis in humans, and possibly differentially according to sex, is yet to be established.

4.3 Metabolic hormones

We did not observe any association between *in utero* chlordecone exposure and metabolic hormone levels for either sex in our study population. To date, no experimental or toxicological studies have addressed the question of possible relationships between chlordecone exposure or its effects and metabolic hormones. During the follow-up of the TIMOUN Mother-Child Cohort at the age of seven years, we found no clear evidence supporting an adipogenic effect of *in utero* chlordecone exposure. Despite significantly higher adiposity in the third quartile of *in utero* chlordecone exposure (particularly in boys), we were unable to formally establish a significant non-linear trend (Costet N, Lafontaine A, Rouget F, Michineau L, Monfort C, Thomé JP, Kadhel P, Multigner L, Cordier S; unpublished data). Given the present results concerning metabolic hormones, it appears unlikely that these hormones mediate changes in adiposity, if any, in response to chlordecone exposure.

4.4 Sex steroid hormones

We observed increased levels of DHEA, TT, and DHT in children at seven years of age, but not E2, for the same third quartile of cord-blood chlordecone exposure relative to the lowest quartile. These hormones are located in the successive classical pathways of sex steroid production that include androstenedione and androstenediol, two alternative intermediate steps between DHEA and TT that we did not measure in the present study (31). Such relationships suggest that the increase in TT and DHT levels may result from an initial increase in the level of the substrate DHEA, consistent with the law of mass action, although increased enzyme activity in these pathways (3- β -hydroxy steroid dehydrogenase, 17- β -hydroxy steroid dehydrogenase, 5- α reductase) cannot be excluded. However, E2 levels were not modified, regardless of the level of *in utero* chlordecone exposure. Chlordecone is a recognized inhibitor of aromatase, the enzyme that converts TT to E2 (28). Thus, we cannot exclude the possibility

that chlordecone-mediated inhibition of aromatase prevents increased E2 levels, despite an excess of TT as substrate. Finally, the origin of the increased levels of DHEA may be from any step upstream of cholesterol involving liver cytochrome P450 enzymes. Interestingly, experimental studies in rodents have shown that chlordecone induces cytochromes P450 enzymes (54) and may impair cholesterol homeostasis and tissue distribution (29,54).

The main strengths of this study lie in its prospective design, its being a population-based cohort study, and the exposure and outcome measurements. Prenatal (*in utero*) chlordecone exposure was determined using cord-blood samples, providing a representative measure of fetal exposure during the entire pregnancy, because the half-life of chlordecone in blood is approximately six months (55) and mothers were continuously exposed via the dietary intake of contaminated foods (5). Co-exposure to other EDCs was also considered, such as that to DDE and PCB-153, as well as childhood chlordecone exposure. We simultaneously measured a large number of hormones using standardized methods and gas chromatography–mass spectrometry for sex-steroid hormones, a method considered to be the gold standard for steroid hormone assays (56).

5 Conclusion

This study shows that prenatal (*in utero*) exposure to chlordecone is associated with increased levels of TSH in girls and increased levels of DHEA, TT, and DHT in boys and girls in a non-monotonic dose-response relationship at seven years of age. Additional studies are necessary to explore the biological mechanisms involved in these associations and, in parallel, to identify whether such changes are predictive of a subsequent occurrence of disease.

6 Conflict of Interest

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

7 Author contributions

LM, PK, SC, and AO contributed to the conception and design of the study. FR and LMi contributed to the acquisition of data. LMi and CM organized the database and GA, NC, and LM performed the statistical analyses. JPT performed the chemical analysis and FG the hormonal analysis and both wrote the corresponding sections of the manuscript. GA and LM wrote the first draft of the manuscript. All authors contributed to the revision of the manuscript and read and approved the submitted version.

8 Funding

This work was supported by grants from the General Health Directorate (DGS RMC11129NNA & R17142NN), and the Fondation de France (N° 69263)

9 Acknowledgments

We are grateful to all the families of the Timoun cohort, the staff of the follow-up at seven years (Marie-Fred Noyon, Nathalie Surville Barland, Annie-Claude Coriolan, Chantale Emeville, Colette Danquin, Sabrina Mimifir, Tania Plumain, Indira Oujagir, Agnès Desiré, Katia Galbas,

Stéphanie Reine), Catherine Adam, at the LEAE-CART for her valuable help in the organochlorine analysis, and Regine Hierso for her essential help in blood sample processing.

10 References

1. Multigner L, Kadhel P, Rouget F, Blanchet P, Cordier S. Chlordecone exposure and adverse effects in French West Indies populations. *Environ Sci Pollut Res* (2016) **23**:3–8. doi:10.1007/s11356-015-4621-5
2. Cabidoche YM, Achard R, Cattan P, Clermont-Dauphin C, Massat F, Sansoulet J. Long-term pollution by chlordecone of tropical volcanic soils in the French West Indies: A simple leaching model accounts for current residue. *Environ Pollut* (2009) **157**:1697–1705. doi:10.1016/j.envpol.2008.12.015
3. Bocquené G, Franco A. Pesticide contamination of the coastline of Martinique. *Mar Pollut Bull* (2005) **51**:612–619. doi:10.1016/j.marpolbul.2005.06.026
4. Dubuisson C, Héraud F, Leblanc JC, Gallotti S, Flamand C, Blateau A, Quenel P, Volatier JL. Impact of subsistence production on the management options to reduce the food exposure of the Martinican population to Chlordecone. *Regul Toxicol Pharmacol* (2007) **49**:5–16. doi:10.1016/j.yrtph.2007.04.008
5. Guldner L, Multigner L, Heraud F. Pesticide exposure of pregnant women in Guadeloupe: ability of a food frequency questionnaire to estimate blood concentration of chlordecone. *Environ Res* (2010) **110**:146–151.
6. Kadhel P, Monfort C, Costet N, Rouget F, Thomé JP, Multigner L, Cordier S. Chlordecone exposure, length of gestation, and risk of preterm birth. *Am J Epidemiol* (2014) **179**: doi:10.1093/aje/kwt313
7. Dereumeaux C, Saoudi A, Guldner L, Pecheux M, Chesneau J, Thomé JP, Ledrans M,

- Tertre A Le, Denys S, Fillol C. Chlordecone and organochlorine compound levels in the French West Indies population in 2013–2014. *Environ Sci Pollut Res* (2020) **27**:41033–41045. doi:10.1007/s11356-019-07181-9
8. Dallaire R, Muckle G, Rouget F, Kadhel P, Bataille H, Guldner L, Seurin S, Chajès V, Monfort C, Boucher O, et al. Cognitive, visual, and motor development of 7-month-old Guadeloupean infants exposed to chlordecone. *Environ Res* (2012) **118**:79–85. doi:10.1016/j.envres.2012.07.006
 9. Boucher O, Simard MN, Muckle G, Rouget F, Kadhel P, Bataille H, Chajès V, Dallaire R, Monfort C, Thomé JP, et al. Exposure to an organochlorine pesticide (chlordecone) and development of 18-month-old infants. *Neurotoxicology* (2013) **35**: doi:10.1016/j.neuro.2013.01.007
 10. Multigner L, Ndong JR, Giusti A, Romana M, Delacroix-Maillard H, Cordier S, Jégou B, Thome JP, Blanchet P. Chlordecone exposure and risk of prostate cancer. *J Clin Oncol* (2010) **28**:3457–3462. doi:10.1200/JCO.2009.27.2153
 11. Kadhel P, Monfort C, Costet N, J. Chlordecone exposure, length of gestation, and risk of preterm birth. *Am* (2014) **179**:536–544.
 12. Boucher O, Simard M-N, Muckle G, Rouget F, Kadhel P, Bataille H, Chajès V, Dallaire R, Monfort C, Thomé J-P, et al. Exposure to an organochlorine pesticide (chlordecone) and development of 18-month-old infants. *Neurotoxicology* (2013) **35**:162–168. doi:10.1016/j.neuro.2013.01.007
 13. Costet N, Pelé F, Comets E, Rouget F, Monfort C, Bodeau-Livinec F, Liganiza EM, Bataille H, Kadhel P, Multigner L, et al. Perinatal exposure to chlordecone and infant growth. *Environ Res* (2015) **142**: doi:10.1016/j.envres.2015.06.023
 14. Hervé D, Costet N, Kadhel P, Rouget F, Monfort C, Thomé JP, Multigner L, Cordier S. Prenatal exposure to chlordecone, gestational weight gain, and birth weight in a

- Guadeloupean birth cohort. *Environ Res* (2016) **151**:436–444.
doi:10.1016/j.envres.2016.08.004
15. Saint-Amour D, Muckle G, Gagnon-Chauvin A, Rouget F, Monfort C, Michineau L, Thomé JP, Kadhel P, Multigner L, Cordier S. Visual contrast sensitivity in school-age Guadeloupean children exposed to chlordecone. *Neurotoxicology* (2020) **78**:195–201.
doi:10.1016/j.neuro.2020.02.012
 16. ATSDR. Toxicological Profile for Mirex and Chlordecone. (2020).
doi:10.1201/9781420061888_ch117
 17. Hammond B, Katzenellenbogen BS, Krauthammer N, McConnell J. Estrogenic activity of the insecticide chlordecone (Kepone) and interaction with uterine estrogen receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A* (1979) **76**:6641–5. doi:10.1073/pnas.76.12.6641
 18. Palmiter RD, Mulvihill ER. Estrogenic activity of the insecticide kepone on the chicken oviduct. *Science*. 1978 Jul 28;201(4353):356-8. doi: 10.1126/science.78523
 19. Eroschenko VP. Estrogenic activity of the insecticide chlordecone in the reproductive tract of birds and mammals. *J Toxicol Environ Health* (1981) **8**:731–742.
doi:10.1080/15287398109530109
 20. Das SK, Tan J, Johnson DC, Dey SK. Differential spatiotemporal regulation of lactoferrin and progesterone receptor genes in the mouse uterus by primary estrogen, catechol estrogen, and xenoestrogen. *Endocrinology* (1998) **139**:2905–2915.
doi:10.1210/endo.139.6.6051
 21. Das S, Thomas P. Pesticides interfere with the nongenomic action of a progestogen on meiotic maturation by binding to its plasma membrane receptor on fish oocytes. *Endocrinology* (1999) **140**:1953–1956. doi:10.1210/endo.140.4.6781
 22. Vonier PM, Crain DA, McLachlan JA, Guillette LJ, Arnold SF. Interaction of environmental chemicals with the estrogen and progesterone receptors from the oviduct

- of the American alligator. *Environ Health Perspect* (1996) **104**:1318–1322.
doi:10.1289/ehp.961041318
23. Kuiper GGJM, Lemmen JG, Carlsson B, Corton JC, Safe SH, Van Der Saag PT, Van Der Burg B, Gustafsson JÅ. Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor β . *Endocrinology* (1998) **139**:4252–4263.
doi:10.1210/endo.139.10.6216
24. Lemaire G, Mnif W, Mauvais P, Balaguer P, Rahmani R. Activation of α - and β -estrogen receptors by persistent pesticides in reporter cell lines. *Life Sci* (2006) **79**:1160–1169. doi:10.1016/j.lfs.2006.03.023
25. Thomas P, Dong J. Binding and activation of the seven-transmembrane estrogen receptor GPR30 by environmental estrogens: A potential novel mechanism of endocrine disruption. *J Steroid Biochem Mol Biol* (2006) **102**:175–179.
doi:10.1016/j.jsbmb.2006.09.017
26. Ray S, Xu F, Li P, Sanchez NS, Wang H, Das SK. Increased level of cellular bip critically determines estrogenic potency for a xenoestrogen kepone in the mouse uterus. *Endocrinology* (2007) **148**:4774–4785. doi:10.1210/en.2007-0537
27. Scippo ML, Argiris C, Van De Weerd C, Muller M, Willemsen P, Martial J, Maghuin-Rogister G. Recombinant human estrogen, androgen and progesterone receptors for detection of potential endocrine disruptors. *Anal Bioanal Chem* (2004) **378**:664–669.
doi:10.1007/s00216-003-2251-0
28. Benachour N, Moslemi S, Sipahutar H, Seralini GE. Cytotoxic effects and aromatase inhibition by xenobiotic endocrine disrupters alone and in combination. *Toxicol Appl Pharmacol* (2007) **222**:129–140. doi:10.1016/j.taap.2007.03.033
29. Lee J, Scheri RC, Zhang Y, Curtis LR. Chlordecone, a mixed pregnane X receptor (PXR) and estrogen receptor alpha ($ER\alpha$) agonist, alters cholesterol homeostasis and

- lipoprotein metabolism in C57BL/6 mice. *Toxicol Appl Pharmacol* (2008) **233**:193–202. doi:10.1016/j.taap.2008.08.011
30. Kavlock RJ, Daston GP, DeRosa C, Fenner-Crisp P, Gray LE, Kaattari S, Lucier G, Luster M, Mac MJ, Maczka C, et al. Research needs for the risk assessment of health and environmental effects of endocrine disruptors: A report of the U.S. EPA-sponsored workshop. *Environ Health Perspect* (1996) **104**:715–740. doi:10.1289/ehp.96104s4715
31. Jameson L, De Groot L. *Endocrinology: Adult and Pediatric, 2-Volume Set - 7th Edition*. Elsevier (2016).
32. Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, Soto AM, Zoeller RT, Gore AC. Endocrine-disrupting chemicals: An Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev* (2009) **30**:293–342. doi:10.1210/er.2009-0002
33. La Merrill MA, Vandenberg LN, Smith MT, Goodson W, Browne P, Patisaul HB, Guyton KZ, Kortenkamp A, Cogliano VJ, Woodruff TJ, et al. Consensus on the key characteristics of endocrine-disrupting chemicals as a basis for hazard identification. *Nat Rev Endocrinol* (2020) **16**:45–57. doi:10.1038/s41574-019-0273-8
34. Emeville E, Giton F, Giusti A, Oliva A, Fiet J, Thomé JP, Blanchet P, Multigner L. Persistent Organochlorine Pollutants with Endocrine Activity and Blood Steroid Hormone Levels in Middle-Aged Men. *PLoS One* (2013) **8**: doi:10.1371/journal.pone.0066460
35. Cordier S, Bouquet E, Warembourg C, Massart C, Rouget F, Kadhel P, Bataille H, Monfort C, Boucher O, Muckle G, et al. Perinatal exposure to chlordecone, thyroid hormone status and neurodevelopment in infants: The Timoun cohort study in Guadeloupe (French West Indies). *Environ Res* (2015) **138**: doi:10.1016/j.envres.2015.02.021
36. Debier C, Pomeroy P, Dupont C. Quantitative dynamics of PCB transfer from mother

- to pup during lactation in UK grey seals *Halichoerus grypus*. *Mar Ecol Prog Ser* (2003) **247**:237–248.
37. Glynn AW, Wolk A, Aune M, Atuma S, Zettermark S, Mahle-Schmid M, Darnerud PO, Becker W, Vessby B, Adami HO. Serum concentrations of organochlorines in men: A search for markers of exposure. *Sci Total Environ* (2000) **263**:197–208. doi:10.1016/S0048-9697(00)00703-8
38. Giton F, Fiet J, Cornu JN, Cussenot O, Bélanger A, Urien S, Oliva A, Blanchet P, Multigner L. Serum sex steroids measured in middle-aged European and African-Caribbean men by gas chromatography-mass spectrometry. *Eur J Endocrinol* (2011) **165**:917–924. doi:10.1530/EJE-11-0551
39. Bernert JT, Turner WE, Patterson DG, Needham LL. Calculation of serum “total lipid” concentrations for the adjustment of persistent organohalogen toxicant measurements in human samples. *Chemosphere* (2007) **68**:824–831.
40. Jin Y, Hein M, Hines CJDJA. Analysis of lognormally distributed exposure data with repeated measures and values below the limit of detection using SAS. *Ann Occup Hyg* (2011) **55**:97–112. doi:10.1093/annhyg/meq061
41. Rasmussen KM, Yaktine AL. Institute of Medicine and National Research Council. Weight gain during pregnancy: reexamining the guidelines. *Washingt Natl Acad Press Natl Acad Sci* (2009) **1**:2. doi:10.17226/12584
42. AUDIPOG, 2008. French Population-Based Fetal Growth Charts. Available at:<https://www.audipog.net/Courbes-morpho/>. Accessed September 4, 2021
43. Desquilbet L, Mariotti F. Dose-response analyses using restricted cubic spline functions in public health research. *Stat Med* (2010) **29**:1037–1057. doi:10.1002/sim.3841
44. Kapelari K, Kirchlechner C, Högler W, Schweitzer K, Virgolini I, Moncayo R. Pediatric reference intervals for thyroid hormone levels from birth to adulthood: a

- retrospective study. *BMC Endocr Disord.* 2008 Nov 27;8:15. doi: 10.1186/1472-6823-8-15
45. Rolland-Cachera MF, Deheeger M, Guilloud-Bataille M, Avons P, Patois E, Sempé M. Tracking the development of adiposity from one month of age to adulthood. *Ann Hum Biol* (1987) **14**:219–229. doi:10.1080/03014468700008991
46. Rosenfield RL. Normal and Premature Adrenarche. *Endocr Rev* (2021) bnab009:1–32. doi:10.1210/endrev/bnab009
47. Fagin D. Toxicology: The learning curve. *Nature* (2012) **490**:462–5. Available at: <http://researchrepository.napier.ac.uk/5434/>
48. Vandenberg LN, Colborn T, Hayes TB, Heindel JJ, Jacobs DR, Lee DH, Shioda T, Soto AM, vom Saal FS, Welshons W V., et al. Hormones and endocrine-disrupting chemicals: Low-dose effects and nonmonotonic dose responses. *Endocr Rev* (2012) **33**:378–455. doi:10.1210/er.2011-1050
49. Lagarde F, Beausoleil C, Belcher SM, Belzunces LP, Emond C, Guerbet M, Rousselle C. Non-monotonic dose-response relationships and endocrine disruptors: a qualitative method of assessment. *Environ Health* (2015) **14**:13. doi:10.1186/1476-069X-14-13
50. Fatourech V. Subclinical hypothyroidism: An update for primary care physicians. *Mayo Clin Proc* (2009) **84**:65–71. doi:10.4065/84.1.65
51. Salerno M, Capalbo D, Cerbone M, De Luca F. Subclinical hypothyroidism in childhood-current knowledge and open issues. *Nat Rev Endocrinol* (2016) **12**:734–746. doi:10.1038/nrendo.2016.100
52. Lazar L, Frumkin RBD, Battat E, Lebenthal Y, Phillip M, Meyerovitch J. Natural history of thyroid function tests over 5 years in a large pediatric cohort. *J Clin Endocrinol Metab* (2009) **94**:1678–1682. doi:10.1210/jc.2008-2615
53. Yang L, Zha J, Guo Y, Zhou B. Evaluation and mechanistic study of chlordecone-

- induced thyroid disruption: Based on in vivo, in vitro and in silico assays. *Sci Total Environ* (2020) **716**: doi:10.1016/j.scitotenv.2020.136987
54. Carpenter HM, Curtis LR. Low dose chlordecone pretreatment altered cholesterol disposition without induction of cytochrome P-450. *Drug Metab Dispos* (1991) **19**:673–678.
55. Cohn WJ, Boylan JJ, Blanke R V, Fariss MW, Howell JR, Guzelian PS. Treatment of Chlordecone (Kepone) Toxicity with Cholestyramine. *N Engl J Med* (1978) **298**:243–248. doi:10.1056/NEJM197802022980504
56. Rosner W, Auchus RJ, Azziz R, Sluss PM, Raff H. Position statement: Utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: An endocrine society position statement. *J Clin Endocrinol Metab* (2007) **92**:405–413. doi:10.1210/jc.2006-1864

12 Data availability statement

Supporting data cannot be made openly available due to ethical concerns. The TIMOUN team can provide the data on request, subject to appropriate approvals. Contact the corresponding author for an application.

Legend of Figures

Figure 1. Exposure-response associations (adjusted generalized additive models, restricted cubic splines). Horizontal axis: \log_{10} (cord blood chlordecone concentration, $\mu\text{g/L}$). Vertical axis: difference in \log_{10} TSH (mIU/L), \log_{10} DHEA (nmol/L), Ln (OR) TT (above vs below the detection limit), and Ln (OR) DHT (above vs below the detection limit) estimated for various levels of exposure compared to the minimal exposure observed. Black points at the bottom of the graph represent the observed values of chlordecone concentrations.

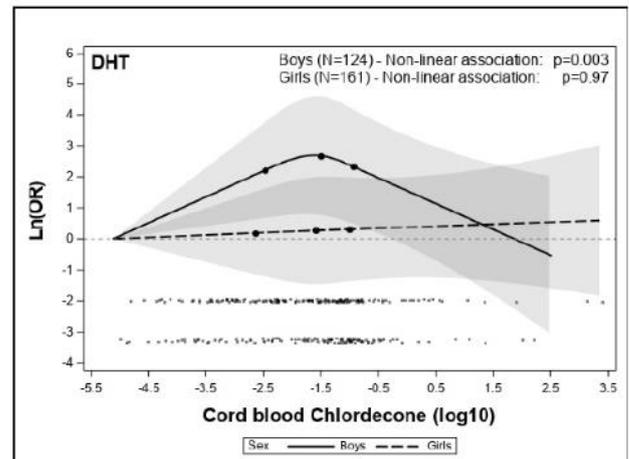
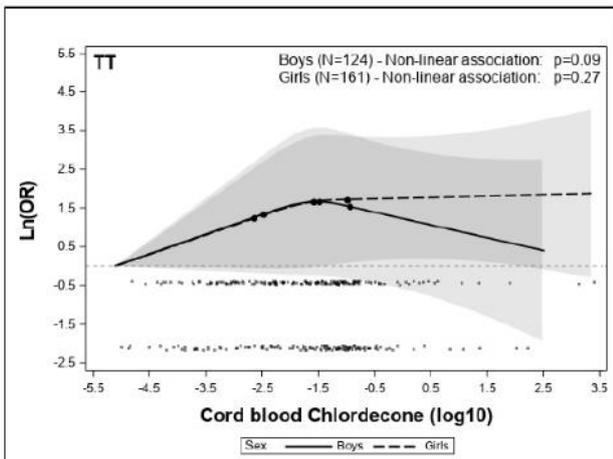
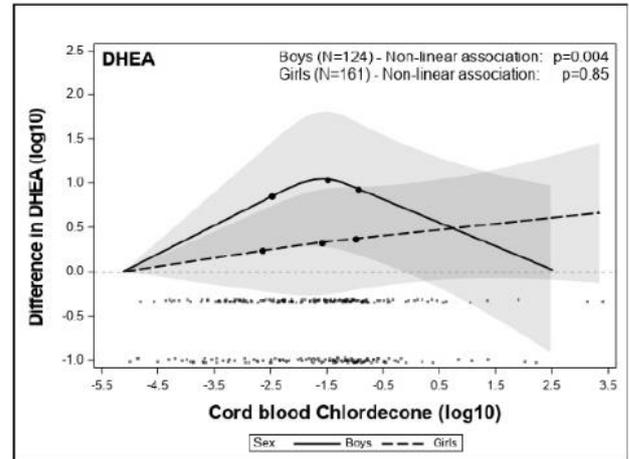
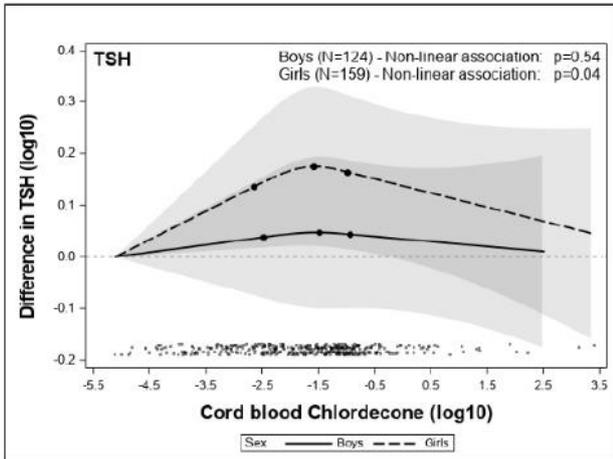


Table 1. General characteristics of the study population according to sex

VARIABLE	BOYS (N= 210)	GIRLS (N=228)
Mothers' characteristics		
Age at delivery (mean, mini, max)	32.0 (16.2, 45.1)	32.0 (15.1, 44.8)
Geographic origin		
Caribbean Islands	204 (97.1)	219 (96.0)
Europe	6 (2.9)	9 (4.0)
BMI in early pregnancy (mean, min, max)	24.8 (17.1, 40.7)	25.7 (15.6, 50.0)
Weight gain during pregnancy (n, %)		
Insufficient	66 (32.2)	58 (25.8)
Normal	28 (13.7)	26 (11.5)
Excessive	53 (25.8)	78 (34.7)
Very excessive	58 (28.3)	63 (28.0)
Education level (n, %)		
< 12 years schooling	112 (53.3)	117 (51.3)
≥ 12 years schooling	98 (46.7)	111 (48.7)
Smoking during pregnancy (n, %)	6 (2.9)	7 (3.1)
Alcohol during pregnancy (n, %)	4 (2.0)	5 (2.3)
Childs' characteristics		
Age (mean, min, max)	7.7 (7.1, 8.1)	7.6 (7.1, 8.2)
Z-score height (mean, min, max)	0.9 (-1.9, 3.8)	1.0 (-1.4, 3.6)
Z-score BMI (mean, min, max)	0.2 (-3.8, 3.7)	0.3 (-3.1, 2.9)
Prematurity (n, %)	29 (13.8)	28 (12.3)
Small for gestational age (n, %)	24 (11.4)	17 (7.5)
Breastfeeding (n, %)	183 (87.1)	192 (84.2)
Total cord blood lipids (mean, interquartile range) (g/L)	2.24 (1.82, 2.41)	2.29 (1.75, 2.55)

Table 2. Detection and concentrations ($\mu\text{g/l}$) of organochlorine contaminants in cord and child blood samples

Organochlorine	N	Detection frequency (%)	Minimum	p5	p25	p50	p75	p95	Maximum	<i>P</i> ^a
Cord blood										
Chlordecone										
Boys	124	79.0	< DL	< DL	0.08	0.25	0.41	1.46	12.5	0.46
Girls	161	76.4	< DL	< DL	0.07	0.21	0.37	1.44	29.8	
DDE										
Boys	127	79.5	< DL	< DL	0.09	0.22	0.64	2.71	7.78	0.26
Girls	159	84.9	< DL	< DL	0.10	0.31	0.74	3.22	12.5	
PCB-153										
Boys	127	56.7	< DL	< DL	< DL	0.07	0.15	0.46	1.31	0.69
Girls	159	52.2	< DL	< DL	< DL	0.06	0.14	0.57	1.75	
Child blood										
Chlordecone										
Boys	210	73.8	< DL	< DL	< DL	0.06	0.11	0.37	7.01	0.37
Girls	225	71.1	< DL	< DL	< DL	0.05	0.11	0.30	2.15	

DL (Detection limits). Cord chlordecone: 0.06 $\mu\text{g/L}$, cord DDE: 0.05 $\mu\text{g/L}$, cord PCB-153: 0.05 $\mu\text{g/L}$, child chlordecone: 0.02 $\mu\text{g/L}$.

^a Mann-Whitney U test

Table 3. Detection and concentrations of hormones in child blood samples according to sex

Hormones	N	Detection frequency (%)	Minimum	p5	p25	p50	p75	p95	Maximum	P ^a
TSH (mUI/L)										
Boys	210	100	0.59	0.99	1.49	2.10	2.88	4.19	7.15	0.22
Girls	226	100	0.35	0.85	1.44	2.00	2.63	4.28	6.63	
FT3 (pmol/L)										
Boys	210	100	2.90	4.90	5.50	6.20	6.90	8.10	12.7	0.05
Girls	228	100	3.70	4.70	5.60	6.40	7.10	9.40	12.8	
FT4 (pmol/L)										
Boys	210	100	13.2	14.9	15.9	16.9	18	20	21.6	0.70
Girls	228	100	13.3	14.6	15.6	16.85	18.2	20.3	26.9	
DHEA (nmol/L)										
Boys	203	94.1	< DL	< DL	1.63	2.93	5.03	8.94	19.9	0.01
Girls	219	99.1	< DL	1.00	2.23	3.44	5.69	10.1	29.0	
DHT (pmol/L)										
Boys	203	61.1	< DL	< DL	< DL	38.9	76.9	176.5	959.0	0.002
Girls	219	72.6	< DL	< DL	< DL	55.2	108.1	270.3	1112.3	
TT (pmol/L)										
Boys	203	36.0	< DL	< DL	< DL	< DL	112.2	261.7	438.9	0.02
Girls	219	46.1	< DL	< DL	< DL	< DL	140.1	264.4	712.2	
E2 (pmol/L)										
Boys	203	14.3	< DL	< DL	< DL	< DL	< DL	7.06	13.7	<0.0001
Girls	219	43.4	< DL	< DL	< DL	< DL	7.50	15.4	34.8	
IGF-1 (ng/mL)										
Boys	210	100	97	144	174	218.5	254	318	440	<0.0001
Girls	228	100	113	151	206.5	253.5	303.5	415	529	
Leptin (ng/mL)										
Boys	210	70.0	< DL	< DL	< DL	1.70	3.41	14.3	36.0	<0.0001
Girls	228	91.7	< DL	< DL	1.96	3.68	8.48	23.2	45.6	
Adiponectin (µg/mL)										
Boys	210	100	2.05	2.65	3.90	4.73	5.75	8.00	11.3	0.13
Girls	228	100	2.05	3.15	4.05	5.00	6.08	8.15	12.4	

DL (Detection limits). DHEA: 0.3 nmol/L, DHT: 28.3 pmol/L, testosterone 81.3 pmol/L, estradiol: 5.1 pmol/L, leptin: 1.0 ng/mL.^a Mann-Whitney U test

Table 4. Associations between *in utero* (cord blood) chlordecone exposure and thyroid hormone concentrations at seven years of age in children of the TIMOUN cohort

Hormone	Sex (N)	Chlordecone ($\mu\text{g/L}$)	Unadjusted			Adjusted ^a		
			β	IC95%	P	β	IC95%	P
TSH (mIU/L) (\log_{10})	Boys (124)	<0.07	Ref.			Ref.		
		0.07-0.19	0.12	-0.12 ; 0.36	0.32	0.20	-0.04 ; 0.44	0.10
		0.20-0.40	0.01	-0.21 ; 0.23	0.92	0.05	-0.17 ; 0.26	0.68
		>0.40	0.02	-0.20 ; 0.24	0.85	0.10	-0.13 ; 0.33	0.38
		Log10	-0.01	-0.07 ; 0.04	0.71	-0.01	-0.05 ; 0.06	0.82
	Girls (159)	<0.07	Ref.			Ref.		
		0.07-0.19	0.10	-0.11 ; 0.32	0.34	0.10	-0.11 ; 0.32	0.51
		0.20-0.40	0.19	-0.02 ; 0.40	0.08	0.22	0.01 ; 0.44	0.04
		>0.40	0.05	-0.16 ; 0.27	0.63	0.08	-0.15 ; 0.30	0.50
		Log10	0.02	-0.04 ; 0.07	0.53	0.02	-0.03 ; 0.08	0.39
FT3 (pmol/mL) (\log_{10})	Boys (124)	<0.07	Ref.			Ref.		
		0.07-0.19	-0.32	-0.93 ; 0.28	0.29	-0.22	-0.76 ; 0.32	0.43
		0.20-0.40	0.14	-0.42 ; 0.70	0.62	0.03	-0.46 ; 0.52	0.92
		>0.40	0.24	-0.33 ; 0.81	0.41	-0.06	-0.57 ; 0.44	0.80
		Log10	0.11	-0.03 ; 0.26	0.11	0.05	-0.08 ; 0.17	0.45
	Girls (161)	<0.07	Ref.			Ref.		
		0.07-0.19	0.30	-0.23 ; 0.83	0.27	0.32	-0.21 ; 0.85	0.24
		0.20-0.40	0.37	-0.15 ; 0.89	0.16	0.42	-0.11 ; 0.94	0.12
		>0.40	0.18	-0.36 ; 0.71	0.52	0.18	-0.36 ; 0.73	0.51
		Log10	0.07	-0.07 ; 0.20	0.33	0.08	-0.06 ; 0.22	0.27
FT4 (pmol/mL) (\log_{10})	Boys (124)	<0.07	Ref.			Ref.		
		0.07-0.19	-0.32	-1.15 ; 0.50	0.44	-0.22	-1.08 ; 0.63	0.61
		0.20-0.40	-0.18	-0.95 ; 0.58	0.63	-0.25	-1.00 ; 0.51	0.52
		>0.40	-0.28	-1.06 ; 0.50	0.48	-0.35	-1.12 ; 0.41	0.36
		Log10	0.04	-0.15 ; 0.23	0.69	0.02	-0.17 ; 0.21	0.83
	Girls (161)	<0.07	Ref.			Ref.		
		0.07-0.19	-0.22	-1.06 ; 0.62	0.60	-0.13	-0.95 ; 0.69	0.76
		0.20-0.40	0.08	-0.75 ; 0.90	0.86	0.21	-0.61 ; 1.02	0.61
		>0.40	0.35	-0.50 ; 1.20	0.42	0.52	-0.32 ; 1.35	0.23
		Log10	0.11	-0.10 ; 0.32	0.30	0.17	-0.04 ; 0.38	0.12

^a The covariates for which we adjusted: For TSH boys: mothers' BMI in early pregnancy, alcohol during pregnancy; For TSH girls: alcohol during pregnancy, breastfeeding; For FT3 boys: geographic origin, mothers' age at delivery, breastfeeding, alcohol during pregnancy; For FT3 girls: geographic origin, mothers age at delivery, alcohol during pregnancy; For FT4 boys: mothers' age at delivery, breastfeeding, z-BMI; For FT4 girls: z-BMI.

Table 5. Associations between *in utero* (cord blood) chlordecone exposure and metabolic hormone concentrations at seven years of age in children of the TIMOUN cohort

Hormone	Sex (N)	Chlordecone ($\mu\text{g/L}$)	Unadjusted			Adjusted ^a		
			β	IC95%	P	β	IC95%	P
IGF-1 (ng/mL) (\log_{10})	Boys (124)	<0.07	Ref.			Ref.		
		0.07-0.19	4.79	-24.6 ; 34.2	0.75	-7.20	-35.41 ; 21.01	0.61
		0.20-0.40	7.92	-19.2 ; 35.1	0.57	-1.96	-27.14 ; 23.23	0.88
		>0.40	1.65	-26.1 ; 29.4	0.91	-3.34	-28.79 ; 22.11	0.80
		Log10	1.63	-5.26 ; 8.51	0.64	-0.22	-6.57 ; 6.13	0.95
	Girls (161)	<0.07	Ref.			Ref.		
		0.07-0.19	-16.1	-49.1 ; 16.9	0.34	-15.6	-47.0 ; 15.8	0.33
		0.20-0.40	-13.1	-45.6 ; 19.3	0.42	-16.3	-47.6 ; 14.9	0.30
		>0.40	-9.4	-42.8 ; 24.1	0.58	-16.8	-49.1 ; 15.4	0.31
		Log10	0.35	-8.03 ; 8.73	0.93	-3.51	-11.6 ; 4.54	0.39
Adiponectin ($\mu\text{g/mL}$) (\log_{10})	Boys (124)	<0.07	Ref.			Ref.		
		0.07-0.19	0.62	-0.29 ; 1.53	0.18	0.79	-0.14 ; 1.72	0.10
		0.20-0.40	0.52	-0.32 ; 1.36	0.23	0.67	-0.17 ; 1.51	0.12
		>0.40	0.62	-0.24 ; 1.48	0.16	0.68	-0.17 ; 1.53	0.12
		Log10	0.15	-0.06 ; 0.36	0.17	0.18	-0.04 ; 0.39	0.11
	Girls (161)	<0.07	Ref.			Ref.		
		0.07-0.19	-0.32	-1.05 ; 0.41	0.39	-0.36	-1.08 ; 0.37	0.34
		0.20-0.40	-0.35	-1.07 ; 0.36	0.33	-0.32	-1.04 ; 0.39	0.37
		>0.40	0.06	-0.68 ; 0.80	0.87	0.06	-0.68 ; 0.79	0.88
		Log10	0.03	-0.15 ; 0.22	0.72	0.04	-0.15 ; 0.22	0.68
Leptin (<LOD vs \geq LOD)	Boys (124)	<0.07	Ref.			Ref.		
		0.07-0.19	1.75	0.45 ; 6.84	0.42	0.82	0.16 ; 4.30	0.81
		0.20-0.40	0.72	0.24 ; 2.19	0.57	0.36	0.09 ; 1.45	0.15
		>0.40	0.73	0.24 ; 2.26	0.59	0.40	0.10 ; 1.69	0.21
		Log10	0.86	0.65 ; 1.15	0.32	0.74	0.50 ; 1.08	0.12
Leptin (\log_{10}) (ng/mL)	Girls (161)	<0.07	Ref.			Ref.		
		0.07-0.19	0.29	-0.16 ; 0.75	0.20	0.10	-0.15 ; 0.36	0.42
		0.20-0.40	0.30	-0.14 ; 0.75	0.18	0.02	-0.24 ; 0.27	0.91
		>0.40	0.29	-0.17 ; 0.75	0.22	0.004	-0.26 ; 0.26	0.98
		Log10	0.10	-0.02 ; 0.21	0.10	-	-0.07 ; 0.06	0.94

^a The covariates for which we adjusted: For IGF-1 boys: geographical origin, mothers' age at delivery, z-BMI; For IGF-1 girls: geographical origin, mothers' age at delivery, mothers' BMI in early pregnancy, child z-score BMI; For Adiponectin boys: geographical origin, child z-score BMI; For Adiponectin girls: breastfeeding; For Leptin boys: mothers age at delivery, mothers education level, child z-score BMI; For Leptin girls: geographical origin, child z-score BMI.

Table 6. Associations between *in utero* (cord blood) chlordecone exposure and steroid hormone concentrations at seven years of age in children of the TIMOUN cohort

Hormone	Sex (N)	Chlordecone (µg/L)	Unadjusted			Adjusted ^a		
			β	IC95%	P	β	IC95%	P
DHEA (nmol/L) (log ₁₀)	Boys (124)	<0.07	Ref.			Ref.		
		0.07-0.19	0.20	-0.31 ; 0.72	0.44	0.26	-0.24 ; 0.75	0.30
		0.20-0.40	0.54	0.06 ; 1.03	0.03	0.54	0.08 ; 1.01	0.02
		>0.40	0.37	-0.12 ; 0.86	0.13	0.39	-0.08 ; 0.86	0.11
		Log ₁₀	0.05	-0.08 ; 0.17	0.47	0.04	-0.08 ; 0.16	0.51
	Girls (161)	<0.07	Ref.			Ref.		
		0.07-0.19	0.20	-0.16 ; 0.55	0.27	0.18	-0.17 ; 0.52	0.32
		0.20-0.40	0.41	0.06 ; 0.75	0.02	0.36	0.02 ; 0.71	0.04
		>0.40	0.29	-0.07 ; 0.64	0.11	0.22	-0.13 ; 0.57	0.21
		Log ₁₀	0.09	0.004 ; 0.18	0.04	0.08	-0.01 ; 0.16	0.09
DHT (<LOD vs ≥ LOD)	Boys (124)	<0.07	Ref.			Ref.		
		0.07-0.19	1.97	0.67 ; 5.78	0.22	1.81	0.61 ; 5.39	0.29
		0.20-0.40	3.69	1.29 ; 10.56	0.02	3.70	1.29 ; 10.6	0.02
		>0.40	1.16	0.43 ; 3.15	0.77	1.17	0.43 ; 3.19	0.76
		Log ₁₀	0.99	0.77 ; 1.28	0.96	0.99	0.77 ; 1.28	0.96
	Girls (161)	<0.07	Ref.			Ref.		
		0.07-0.19	0.80	0.31 ; 2.03	0.63	0.81	0.31 ; 2.17	0.68
		0.20-0.40	2.64	0.88 ; 7.90	0.08	3.20	1.01 ; 10.2	0.05
		>0.40	1.05	0.40 ; 2.79	0.92	1.13	0.41 ; 3.15	0.81
		Log ₁₀	1.07	0.83 ; 1.37	0.63	1.08	0.83 ; 1.41	0.57
Testosterone (<LOD vs ≥ LOD)	Boys (124)	<0.07	Ref.			Ref.		
		0.07-0.19	1.02	0.34 ; 3.04	0.97	1.07	0.32 ; 3.58	0.91
		0.20-0.40	2.29	0.84 ; 6.23	0.11	3.22	1.08 ; 9.58	0.04
		>0.40	0.94	0.33 ; 2.63	0.90	1.33	0.43 ; 4.07	0.62
		Log ₁₀	1.03	0.80 ; 1.33	0.82	1.12	0.85 ; 1.47	0.43
	Girls (161)	<0.07	Ref.			Ref.		
		0.07-0.19	1.67	0.68 ; 4.06	0.26	1.89	0.76 ; 4.72	0.17
		0.20-0.40	3.11	1.27 ; 7.62	0.01	3.28	1.32 ; 8.17	0.01
		>0.40	2.09	0.83 ; 5.09	0.12	1.96	0.78 ; 4.88	0.15
		Log ₁₀	1.27	1.01 ; 1.61	0.04	1.25	0.98 ; 1.59	0.07
Estradiol (<LOD vs ≥ LOD)	Boys (124)	<0.07	Ref.			Ref.		
		0.07-0.19	0.70	0.17 ; 2.81	0.61	0.65	0.16 ; 2.65	0.55
		0.20-0.40	1.10	0.33 ; 3.61	0.88	1.14	0.34 ; 3.81	0.83
		>0.40	1.03	0.30 ; 3.52	0.96	1.05	0.30 ; 3.61	0.94
		Log ₁₀	0.99	0.73 ; 1.36	0.96	1.00	0.73 ; 1.37	0.99
	Girls (161)	<0.07	Ref.			Ref.		
		0.07-0.19	0.67	0.27 ; 1.62	0.37	0.72	0.29 ; 1.77	0.47
		0.20-0.40	1.26	0.53 ; 3.00	0.60	1.36	0.56 ; 3.26	0.50
		>0.40	0.90	0.37 ; 2.19	0.82	0.88	0.36 ; 2.16	0.78
		Log ₁₀	1.05	0.84 ; 1.31	0.70	1.03	0.82 ; 1.30	0.78

^a The covariates for which we adjusted: For DHEA boys: child z-score BMI; For DHEA girls: geographical origin; For DHT boys: breastfeeding; For DHT girls: mothers' age at delivery, smoking during pregnancy, child z-score BMI; For Testosterone boys: geographical origin, alcohol during pregnancy, breastfeeding; For testosterone girls: geographical origin, mothers' age at delivery; For Estradiol boys: mothers' BMI in early pregnancy; For estradiol girls: mothers' age at delivery.

Supplementary Material

Table S1. Associations between *in utero* (cord blood) chlordecone exposure and thyroid hormone concentrations at seven years of age for children of the TIMOUN cohort. Supplementary adjustments.

Hormone	Sex (N)	Chlordecone (µg/L)	Supplementary adjustment for cord blood DDE ^a			Supplementary adjustment for child chlordecone ^b		
			β	IC95%	P	β	IC95%	P
TSH (mIU/L) (log ₁₀)	Boys (124)	<0.07	Ref.			Ref.		
		0.07-0.19	0.17	-0.08 ; 0.42	0.42	0.17	-0.07 ; 0.40	0.17
		0.20-0.40	0.05	-0.18 ; 0.28	0.67	0.02	-0.20 ; 0.23	0.87
		>0.40	0.10	-0.14 ; 0.33	0.43	0.12	-0.10 ; 0.35	0.28
		Log10	0.01	-0.05 ; 0.07	0.79	0.01	-0.04 ; 0.07	0.62
	Girls (159)	<0.07	Ref.			Ref.		
		0.07-0.19	0.01	-0.21 ; 0.23	0.91	0.08	-0.14 ; 0.30	0.47
		0.20-0.40	0.18	-0.03 ; 0.39	0.09	0.23	0.01 ; 0.45	0.04
		>0.40	-0.01	-0.23 ; 0.22	0.96	0.06	-0.17 ; 0.29	0.60
		Log10	0.003	-0.05 ; 0.06	0.92	0.02	-0.04 ; 0.08	0.49
FT3 (pmol/mL) (log ₁₀)	Boys (124)	<0.07	Ref.			Ref.		
		0.07-0.19	-0.19	-0.75 ; 0.38	0.52	-0.18	-0.73 ; 0.36	0.50
		0.20-0.40	0.07	-0.44 ; 0.59	0.78	0.01	-0.48 ; 0.50	0.97
		>0.40	-0.05	-0.57 ; 0.47	0.85	-0.07	-0.57 ; 0.43	0.79
		Log10	0.05	-0.08 ; 0.18	0.43	0.05	-0.08 ; 0.17	0.49
	Girls (161)	<0.07	Ref.			Ref.		
		0.07-0.19	0.26	-0.30 ; 0.83	0.36	0.31	-0.24 ; 0.86	0.26
		0.20-0.40	0.37	-0.18 ; 0.92	0.19	0.41	-0.14 ; 0.96	0.14
		>0.40	0.12	-0.46 ; 0.70	0.69	0.18	-0.39 ; 0.74	0.54
		Log10	0.06	-0.09 ; 0.21	0.40	0.07	-0.07 ; 0.22	0.31
FT4 (pmol/mL) (log ₁₀)	Boys (124)	<0.07	Ref.			Ref.		
		0.07-0.19	-0.20	-1.10 ; 0.70	0.66	-0.05	-0.90 ; 0.79	0.90
		0.20-0.40	-0.16	-0.96 ; 0.64	0.70	-0.13	-0.87 ; 0.61	0.73
		>0.40	-0.31	-1.11 ; 0.49	0.44	-0.34	-1.09 ; 0.40	0.36
		Log10	0.03	-0.16 ; 0.23	0.74	0.04	-0.15 ; 0.23	0.70
	Girls (161)	<0.07	Ref.			Ref.		
		0.07-0.19	0.05	-0.82 ; 0.92	0.91	-0.13	-0.95 ; 0.69	0.75
		0.20-0.40	0.23	-0.61 ; 1.07	0.60	0.09	-0.74 ; 0.91	0.84
		>0.40	0.45	-0.42 ; 1.32	0.31	0.39	-0.45 ; 1.23	0.36
		Log10	0.15	-0.08 ; 0.37	0.19	0.14	-0.07 ; 0.35	0.21

^a The covariates for which we adjusted: For TSH boys: mothers' BMI in early pregnancy, alcohol during pregnancy; For TSH girls: alcohol during pregnancy, breastfeeding; For FT3 boys: geographic origin, mothers age at delivery, breastfeeding, alcohol during pregnancy; For FT3 girls: geographic origin, mothers' age at delivery, alcohol during pregnancy; For FT4 boys: mothers' age at delivery, breastfeeding, z-BMI; For FT4 girls: z-BMI, including cord blood DDE.

^b The covariates for which we adjusted: For TSH boys: mothers' BMI in early pregnancy, alcohol during pregnancy; For TSH girls: alcohol during pregnancy, breastfeeding; For FT3

boys: geographic origin, mothers' age at delivery, breastfeeding, alcohol during pregnancy; For FT3 girls: geographic origin, mothers' age at delivery, alcohol during pregnancy; For FT4 boys: mothers' age at delivery, breastfeeding, child z-BMI; For FT4 girls: child z-BMI, including child chlordecone.

Table S2. Associations between *in utero* (cord blood) chlordecone exposure and metabolic hormone concentrations at seven years of age for children of the TIMOUN cohort. Supplementary adjustments.

Hormone	Sex (N)	Chlordecone (µg/L)	Supplementary adjustment for cord blood DDE ^a			Supplementary adjustment for child chlordecone ^b		
			β	IC95%	P	β	IC95%	P
IGF-1 (ng/mL) (log ₁₀)	Boys (124)	<0.07	Ref.			Ref.		
		0.07-0.19	-4.49	-33.81 ; 24.83	0.76	-4.91	-33.68 ; 23.86	0.74
		0.20-0.40	-3.64	-30.15 ; 22.88	0.79	-0.11	-25.85 ; 25.64	0.99
		>0.40	-2.46	-28.83 ; 23.91	0.85	-3.82	-29.63 ; 22.00	0.77
		Log10	-0.25	-6.74 ; 6.24	0.94	-0.34	-6.90 ; 6.21	0.92
	Girls (161)	<0.07	Ref.			Ref.		
		0.07-0.19	-18.93	-52.73 ; 14.86	0.27	-17.82	-49.58 ; 13.94	0.27
		0.20-0.40	-18.28	-51.15 ; 14.59	0.27	-16.25	-48.30 ; 15.81	0.32
		>0.40	-19.99	-54.30 ; 14.32	0.25	-23.21	-55.83 ; 9.40	0.16
		Log10	-4.45	-13.14 ; 4.23	0.31	-3.85	-11.94 ; 4.23	0.35
Adiponectin (log ₁₀) (µg/mL)	Boys (124)	<0.07	Ref.			Ref.		
		0.07-0.19	0.64	-0.30 ; 1.58	0.18	0.79	-0.15 ; 1.72	0.10
		0.20-0.40	0.48	-0.38 ; 1.34	0.27	0.61	-0.24 ; 1.46	0.16
		>0.40	0.54	-0.32 ; 1.39	0.22	0.62	-0.23 ; 1.47	0.15
		Log10	0.15	-0.06 ; 0.36	0.16	0.14	-0.08 ; 0.36	0.20
	Girls (161)	<0.07	Ref.			Ref.		
		0.07-0.19	-0.42	-1.19 ; 0.36	0.29	-0.35	-1.10 ; 0.39	0.35
		0.20-0.40	-0.25	-0.99 ; 0.49	0.51	-0.31	-1.04 ; 0.43	0.41
		>0.40	0.18	-0.59 ; 0.95	0.64	0.03	-0.73 ; 0.78	0.95
		Log10	0.08	-0.12 ; 0.28	0.42	0.03	-0.16 ; 0.22	0.75
Leptin (<LOD vs ≥ LOD)	Boys (124)	<0.07	Ref.			Ref.		
		0.07-0.19	0.82	0.15 ; 4.56	0.82	0.83	0.15 ; 4.43	0.82
		0.20-0.40	0.35	0.08 ; 1.54	0.17	0.42	0.10 ; 1.77	0.24
		>0.40	0.40	0.08 ; 1.89	0.25	0.43	0.10 ; 1.93	0.27
		Log10	0.73	0.49 ; 1.11	0.14	0.75	0.50 ; 1.13	0.17
Leptin (log ₁₀) (ng/mL)	Girls (161)	<0.07	Ref.			Ref.		
		0.07-0.19	0.11	-0.17 ; 0.38	0.45	0.11	-0.15 ; 0.36	0.40
		0.20-0.40	0.03	-0.23 ; 0.29	0.84	0.05	-0.20 ; 0.31	0.68
		>0.40	0.03	-0.25 ; 0.30	0.85	0.01	-0.25 ; 0.27	0.95
		Log10	0.003	-0.07 ; 0.07	0.93	-0.02	-0.07 ; 0.06	0.96

^b The covariates for which we adjusted: For IGF-1 boys: grandparents geographical origin, mothers age at delivery, z-BMI; For IGF-1 girls: grandparents geographical origin, mothers age at delivery, mothers BMI in early pregnancy, child z-score BMI; For Adiponectin boys: geographical origin, child z-score BMI; For Adiponectin girls: breastfeeding; For Leptin boys:

mothers' age at delivery, mothers' education level, child z-score BMI; For Leptin girls: geographical origin, child z-score BMI, including child chlordecone.

^b The covariates for which we adjusted: For IGF-1 boys: geographical origin, mothers' age at delivery, child z-BMI; For IGF-1 girls: geographical origin, mothers' age at delivery, mothers' BMI in early pregnancy, child z-score BMI; For Adiponectin boys: geographical origin, child z-score BMI; For Adiponectin girls: breastfeeding; For Leptin boys: mothers' age at delivery, ' education level, child z-score BMI; For Leptin girls: geographical origin, child z-score BMI, including child chlordecone.

Table S3. Associations between *in utero* (cord blood) chlordecone exposure and steroid hormone concentrations at seven years of age for children of the TIMOUN cohort. Supplementary adjustments

Hormone	Sex (N)	Chlordecone (µg/L)	Supplementary adjustment for cord blood DDE ^a			Supplementary adjustment for chlordecone at 7 yo ^b			
			β	IC95%	p	β	IC95%	p	
DHEA (nmol/L) (log ₁₀)	Boys (124)	<0.07	Ref.			Ref.			
		0.07-0.19	0.20	-0.31 ; 0.71	0.44	0.31	-0.18 ; 0.80	0.21	
		0.20-0.40	0.54	0.06 ; 1.03	0.03	0.61	0.14 ; 1.07	0.01	
		>0.40	0.35	-0.13 ; 0.84	0.15	0.36	-0.11 ; 0.83	0.13	
		Log ₁₀	0.03	-0.09 ; 0.15	0.59	0.04	-0.08 ; 0.16	0.48	
	Girls (161)	<0.07	Ref.			Ref.			
		0.07-0.19	0.17	-0.20 ; 0.53	0.37	0.13	-0.22 ; 0.49	0.45	
		0.20-0.40	0.32	-0.03 ; 0.68	0.07	0.39	0.04 ; 0.74	0.03	
		>0.40	0.16	-0.21 ; 0.53	0.39	0.20	-0.15 ; 0.56	0.26	
		Log ₁₀	0.06	-0.03 ; 0.16	0.17	0.07	-0.02 ; 0.16	0.10	
	DHT (<DL vs ≥ DL)	Boys (124)	<0.07	Ref.			Ref.		
			0.07-0.19	1.81	0.58 ; 5.66	0.31	1.90	0.62 ; 5.85	0.26
			0.20-0.40	4.11	1.34 ; 12.57	0.01	4.20	1.40 ; 12.59	0.01
			>0.40	1.09	0.39 ; 3.09	0.87	1.20	0.43 ; 3.31	0.73
Log ₁₀			0.97	0.75 ; 1.26	0.84	1.01	0.78 ; 1.32	0.91	
Girls (161)		<0.07	Ref.			Ref.			
		0.07-0.19	0.68	0.24 ; 1.96	0.48	0.75	0.27 ; 2.12	0.59	
		0.20-0.40	2.92	0.87 ; 9.87	0.08	4.66	1.29 ; 16.83	0.02	
		>0.40	0.95	0.32 ; 2.79	0.92	1.10	0.38 ; 3.21	0.86	
		Log ₁₀	1.04	0.78 ; 1.37	0.81	1.09	0.83 ; 1.45	0.53	
Testosterone (<DL vs ≥ DL)		Boys (124)	<0.07	Ref.			Ref.		
			0.07-0.19	0.92	0.26 ; 3.32	0.90	1.10	0.32 ; 3.73	0.88
			0.20-0.40	3.70	1.14 ; 11.98	0.03	3.42	1.12 ; 10.38	0.03
			>0.40	1.21	0.37 ; 3.95	0.75	1.30	0.42 ; 4.02	0.65
	Log ₁₀		1.10	0.83 ; 1.45	0.52	1.12	0.84 ; 1.48	0.44	
	Girls (161)	<0.07	Ref.			Ref.			
		0.07-0.19	1.78	0.68 ; 4.66	0.24	2.13	0.83 ; 5.49	0.12	
		0.20-0.40	3.13	1.21 ; 8.05	0.02	3.96	1.51 ; 10.40	0.005	
		>0.40	1.69	0.65 ; 4.37	0.28	2.07	0.80 ; 5.35	0.13	
		Log ₁₀	1.22	0.95 ; 1.56	0.13	1.27	0.99 ; 1.63	0.06	
	Estradiol (<DL vs ≥ DL)	Boys (124)	<0.07	Ref.			Ref.		
			0.07-0.19	0.70	0.17 ; 3.00	0.64	0.70	0.17 ; 2.90	0.62
			0.20-0.40	1.37	0.40 ; 4.76	0.62	1.30	0.38 ; 4.45	0.68
			>0.40	1.17	0.33 ; 4.18	0.81	1.03	0.30 ; 3.60	0.96
Log ₁₀			1.02	0.75 ; 1.39	0.90	0.99	0.72 ; 1.38	1.00	
Girls (161)		<0.07	Ref.			Ref.			
		0.07-0.19	0.79	0.31 ; 2.04	0.63	0.71	0.28 ; 1.79	0.46	
		0.20-0.40	1.58	0.64 ; 3.93	0.32	1.36	0.55 ; 3.39	0.51	
		>0.40	0.99	0.39 ; 2.53	0.99	0.82	0.32 ; 2.09	0.68	
		Log ₁₀	1.07	0.84 ; 1.37	0.57	1.02	0.81 ; 1.29	0.87	

^a The covariates for which we adjusted: For DHEA boys: child z-score BMI; For DHEA girls: geographical origin; For DHT boys: breastfeeding; For DHT girls: mothers' age at delivery,

smoking during pregnancy, child z-score BMI; For Testosterone boys: geographical origin, alcohol during pregnancy, breastfeeding; For testosterone girls: geographical origin, mothers' age at delivery; For Estradiol boys: mothers' BMI in early pregnancy; For estradiol girls: mothers' age at delivery, including cord blood DDE.

^b The covariates for which we adjusted: For DHEA boys: child z-score BMI; For DHEA girls: geographical origin; For DHT boys: breastfeeding; For DHT girls: mothers' age at delivery, smoking during pregnancy, child z-score BMI; For Testosterone boys: geographical origin, alcohol during pregnancy, breastfeeding; For testosterone girls: geographical origin, mothers' age at delivery; For Estradiol boys: mothers' BMI in early pregnancy; For estradiol girls: mothers' age at delivery, including child chlordecone.

2. Relations entre les hormones circulantes et stades de Tanner à l'âge de 7 ans

Cette étude a été restreinte aux enfants dont les grands-parents étaient d'origine géographique Caribéenne. En excluant les enfants dont les parents sont d'origine Européenne (n=15), cela permet de mieux constituer un groupe ethno-géographique homogène vis-à-vis d'une ascendance majoritaire d'origine africaine sub-saharienne. Au total, cette étude a porté sur 204 garçons et 219 filles.

Les résultats de l'examen Tanner est présenté sur le **Tableau 3**. La pilosité chez les garçons n'a pas été rapporté dans la mesure ou tous étaient en stade PI.

Un peu plus de la moitié des garçons (55,6 %) avaient un volume testiculaire supérieur à 2 ml (3 ou 4 mL maximum correspondant au stade GII de Tanner). Pour les filles, la majorité était au stade I de Tanner pour le développement des seins (BI, 73,7 %) et de la pilosité (PI, 80,2 %).

Tableau 3. Stades de développement pubertaire de Tanner chez les enfants à l'âge de 7 ans

VARIABLE	GARCONS (n=204)	FILLES (n=219)
Volume testiculaire (G), ml		
1	12 (6,7)	-
2	67 (37,6)	-
3	85 (47,8)	-
4	14 (7,9)	-
Donnée manquante	26	-
Stade Tanner (B), Seins, n (%)		
I	-	160 (73,7)
II	-	47 (21,7)
III	-	7 (3,2)
IV	-	3 (1,4)
Donnée manquante	-	2
Stade Tanner (P), Pilosité, n (%)		
I	-	174 (80,1)
II	-	41 (18,9)
III	-	1 (0,5)
IV	-	1 (0,5)
Donnée manquante	-	2

Les **Tableaux 4 à 6** montrent le taux de détection et la distribution des différentes hormones thyroïdiennes, sexuelles et métaboliques selon les stades Tanner chez les garçons et les filles. Chez les garçons, les stades G de Tanner ont été regroupés en ≤ 2 et en ≥ 3 ml. Chez les filles, les stades B ou P de Tanner ont été regroupés en I et \geq II.

On ne retrouve aucune différence dans la distribution des taux circulants des diverses hormones chez les garçons en fonction du volume testiculaire (**Tableau 4**).

Chez les filles, on observe des taux circulants significativement plus élevés en IGF-1 et leptine chez celles présentant un stade Tanner BII ou supérieur comparé à celles présentant un stade Tanner BI (**Tableau 5**). Pour ce qui est de la pilosité, les filles en stade Tanner PII ou supérieur présentent des taux circulants significativement plus élevés en hormones stéroïdiennes (DHEA, DHT, TT, E2) et métaboliques (IGF-1 et, à la limite de la signification statistique, leptine) comparé à celles en stade Tanner PI (**Tableau 6**).

Tableau 4. Hormones et volume testiculaire (Tanner G) chez les garçons de la cohorte Timoun

Garçons	Volume testiculaire (1 ou 2 ml)						Volume testiculaire (3 ou 4 ml)						P [‡]
	n	min	p25	p50	p75	max	n	min	p25	p50	p75	max	
TSH (mUI/L)	79	0,59	1,57	2,27	3,08	6,13	99	0,80	1,46	1,95	2,81	7,15	0,36
fT3 (pmol/L)	79	4,40	5,40	6,20	6,90	12,7	99	2,90	5,50	6,10	6,90	11,2	0,85
fT4 (pmol/L)	79	14,3	16,0	17,0	18,1	21,6	99	13,2	15,9	16,8	18,0	21,3	0,37
DHEA (nmol/L)	75	< LD	1,63	3,03	6,11	12,5	98	< LD	1,68	2,90	4,86	19,9	0,60
DHT (pmol/L)	75	< LD	< LD	41,5	80,2	260	98	< LD	< LD	38,1	70,2	959	0,88
Testostérone (pmol/L)	75	< LD	< LD	< LD	110	340	98	< LD	< LD	< LD	111	439	0,99
Œstradiol (pmol/L)	75	< LD	< LD	< LD	< LD	11,5	98	< LD	< LD	< LD	< LD	13,8	0,48
IGF-1 (ng/mL)	79	114	177	217	240	397	99	104	176	225	269	402	0,46
Leptine (ng/mL)	79	< LD	< LD	1,70	3,72	27,2	99	< LD	< LD	1,41	2,98	33,5	0,31
Adiponectine (µg/mL)	79	2,05	4,05	5,05	6,50	11,3	99	2,30	3,60	4,70	5,65	9,65	0,12

[‡]Test U de Mann-Whitney

Tableau 5. Hormones et développement des seins (Tanner B) chez les filles de la cohorte Timoun

Filles	Stade Tanner I seins						Stade Tanner II seins						P ^d
	n	min	p25	p50	p75	max	n	min	p25	p50	p75	max	
TSH (mUI/L)	158	0,40	1,42	1,94	2,53	6,63	57	0,42	1,54	2,15	2,65	4,89	0,31
fT3 (pmol/L)	160	3,70	5,70	6,40	7,35	12,8	57	4,40	5,50	6,20	6,80	8,20	0,08
fT4 (pmol/L)	160	13,8	15,9	17,0	18,2	26,9	57	13,3	15,5	16,3	18,0	20,3	0,12
DHEA (nmol/L)	151	< LD	2,22	3,40	5,71	29,0	57	0,73	2,39	3,87	5,78	27,9	0,49
DHT (pmol/L)	151	< LD	< LD	57,3	114	1112	57	< LD	< LD	44,8	91,6	297	0,32
Testostérone (pmol/L)	151	< LD	< LD	< LD	137	493	57	< LD	< LD	84,9	166	712	0,13
Œstradiol (pmol/L)	151	< LD	< LD	< LD	7,72	34,9	57	< LD	< LD	< LD	7,21	17,7	0,67
IGF-1 (ng/mL)	160	121	208	253	295	460	57	138	218	284	337	529	<0,05
Leptine (ng/mL)	160	< LD	1,63	2,82	5,34	19,3	57	< LD	4,55	12,3	20,4	45,6	<0,0001
Adiponectine (µg/mL)	160	2,05	4,03	5,03	5,10	12,5	57	2,55	4,05	4,85	6,05	9,15	0,71

^d Test U de Mann-Whitney

Tableau 6. Hormones et développement de la pilosité (Tanner P) chez les filles de la cohorte Timoun

Filles	Stade Tanner I pilosité						Stade Tanner II pilosité						p ^d
	n	min	p25	p50	p75	max	n	min	p25	p50	p75	max	
TSH (mUI/L)	172	0,40	1,47	2,05	2,67	6,63	43	0,42	1,32	1,87	2,33	5,09	0,11
fT3 (pmol/L)	174	3,70	5,70	6,40	7,20	12,8	43	4,10	5,40	6,20	7,00	10,6	0,32
fT4 (pmol/L)	174	13,3	15,6	17,0	18,2	26,9	43	13,5	15,3	16,5	17,8	20,3	0,17
DHEA (nmol/L)	166	< LD	2,15	3,23	5,46	27,9	42	0,73	3,27	5,08	8,71	29,0	<0,01
DHT (pmol/L)	166	< LD	< LD	45,4	94,3	627	42	< LD	44,1	97,0	179	707	<0,01
Testostérone (pmol/L)	166	< LD	< LD	< LD	126	591	42	< LD	< LD	120	184	712	<0,01
Œstradiol (pmol/L)	166	< LD	< LD	< LD	7,13	31,6	42	< LD	< LD	6,54	11,7	34,9	<0,05
IGF-1 (ng/mL)	174	121	206	252	295	467	43	138	231	292	337	529	<0,01
Leptine (ng/mL)	174	< LD	1,74	3,49	7,91	39,6	43	< LD	2,39	4,43	13,0	45,6	0,07
Adiponectine (µg/mL)	174	2,05	4,00	4,85	6,10	12,5	43	2,55	4,35	5,05	6,05	8,10	0,69

^d Test U de Mann-Whitney

3. Comparaison de la distribution des concentrations en hormones thyroïdiennes, métaboliques et stéroïdes sexuelles chez les enfants de 7 ans d'origine Caribéenne avec celles rapportées dans d'autres populations

Partant des résultats de distribution des taux circulants d'hormones chez les enfants de 7 ans de la cohorte TIMOUN, nous les avons mises en perspective avec celles décrites dans la littérature dans d'autres populations d'âge similaire et en fonction des origines ethno-géographiques. Pour tenir compte des éventuelles différences des taux circulants en hormones en fonction des origines ethno-géographiques des populations, nous avons restreint notre population d'étude à ceux ayant une origine caribéenne correspondante à une ascendance Africaine (**Tableau 7**). Nous avons retenu que les études rapportant des valeurs parmi des enfants en bonne santé et sans pathologies notoires pouvant entraîner des modifications des taux circulants en hormones.

Les **Tableaux 8 à 10** présentent les résultats concernant les hormones thyroïdiennes, les **Tableaux 11 à 13** ceux concernant les hormones métaboliques et les **Tableaux 14 à 17** ceux relatifs aux hormones stéroïdiennes sexuelles. Sur ces tableaux nous n'avons indiqué que les 2,5^{ème}, 50^{ème} et 97,5^{ème} percentiles.

Tableau 7. Taux de détection et taux circulants des hormones chez les enfants de 7 ans de la cohorte TIMOUN d'origine caribéenne

Hormones	n	Taux de détection (%)	min	2,5 ^{ème} percentile	5 ^{ème} percentile	25 ^{ème} percentile	50 ^{ème} percentile	75 ^{ème} percentile	95 ^{ème} percentile	97,5 ^{ème} percentile	max	p ^d
TSH (mUI/L)												
Garçons	204	100	0,59	0,82	0,99	1,49	2,10	2,93	4,19	4,83	7,15	0,20
Filles	217	100	0,40	0,67	0,85	1,44	1,99	2,55	4,41	4,86	6,63	
FT3 (pmol/L)												
Garçons	204	100	2,90	4,60	4,90	5,60	6,20	6,90	8,10	9,30	12,7	0,14
Filles	219	100	3,70	4,40	4,70	5,60	6,30	7,10	9,40	9,70	12,8	
FT4 (pmol/L)												
Garçons	204	100	13,2	14,4	14,9	15,9	16,9	18,0	20,0	20,7	21,6	0,87
Filles	219	100	13,3	14,3	14,6	15,6	16,9	18,2	20,5	21,1	26,9	
DHEA (nmol/L)												
Garçons	198	93,9	<LD	<LD	<LD	1,65	2,94	4,98	9,05	11,7	19,9	<0,05
Filles	210	99,5	<LD	0,87	1,03	2,23	3,49	5,72	10,1	13,2	29,0	
DHT (pmol/L)												
Garçons	198	61,6	<LD	<LD	<LD	<LD	38,9	76,9	213	260	959	<0,01
Filles	210	72,4	<LD	<LD	<LD	<LD	55,5	108	270	297	1112	
Testostérone (pmol/L)												
Garçons	198	35,4	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	112	262	309	439	<0,05
Filles	210	47,1	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	141	264	325	712	
Estradiol (pmol/L)												
Garçons	198	14,6	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	7,35	11,0	13,8	<0,0001
Filles	210	44,3	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	7,50	15,4	18,6	34,9	
IGF-1 (ng/mL)												
Garçons	204	100	97	138	146	176	220	256	318	367	440	<0,0001
Filles	219	100	121	147	158	212	259	306	416	439	529	
Leptine (ng/mL)												
Garçons	204	70,1	<LD	<LD	<LD	<LD	1,70	3,48	14,3	19,8	36,0	<0,0001
Filles	219	91,3	<LD	<LD	<LD	1,94	3,69	8,90	23,6	35,2	45,6	
Adiponectine (µg/mL)												
Boys	204	100	2,05	2,50	2,65	3,80	4,70	5,70	8,00	9,45	11,3	0,10
Girls	219	100	2,05	2,85	3,15	4,00	5,00	6,10	8,45	9,15	12,5	

LD (limite de détection). DHEA : 0,3 nmol/L, DHT : 28,3 pmol/L, TT 81,3 pmol/L, E2 : 5,1 pmol/L, leptine : 1,0 ng/mL ^dTest U de Mann-Whitney

Tableau 8. Distribution des taux circulants en TSH chez les enfants de 7 ans d'origine Caraïbienne et dans d'autres populations d'âge similaire

Pays	Sexe	Age	N	2,5 ^{ème} percentile	50 ^{ème} percentile	97,5 ^{ème} percentile	p	Références
Guadeloupe	Garçons	7	204	0,82	2,10	4,83	NS	Cohorte TIMOUN
	Filles	7	217	0,67	1,99	4,86		
Autriche	Garçons & Filles	6-10	315	0,80	2,30	5,40	NS	(Kapelari <i>et al.</i> , 2008)
Allemagne	Garçons & Filles	7-8	50	0,80	1,86	3,48	NS	(Elmlinger <i>et al.</i> , 2001)
Allemagne	Garçons & Filles	6-10	138	0,48	1,87	4,67	NS	(Hübner <i>et al.</i> , 2002)
Danemark	Garçons	7-8	ND	1,0	2,30	5,1	NS	(Gunapalasingham <i>et al.</i> , 2019)
	Filles	7-8		1,1	2,3	5,3		
Argentine	Garçons & Filles	6-9	1266	0,82	2,36	4,74	NS	(Chaler <i>et al.</i> , 2012)
Australie	Garçons	8	254	0,88	1,85	3,66	NS	(Southcott <i>et al.</i> , 2010)
	Filles		242	0,80	1,85	3,47		
Allemagne	Garçons & Filles	7	ND	0,80	2,35	5,24	NS	(Verburg <i>et al.</i> , 2011)
Italie	Garçons & Filles	8,9 ⁵	72	0,87	1,95	5,19	NS	(Radicioni <i>et al.</i> , 2013)
USA	Garçons	5-10	537	0,81	-	4,07	NS	(Soldin <i>et al.</i> , 2010)
	Filles		697	0,89	-	4,07		
Canada	Garçons	9-10	106	1,0 ¹	1,9	3,7 ²	NS	(Djemli <i>et al.</i> , 2004)
	Filles		101	0,9 ¹	2,0	4,0 ²		
Pays Bas	Garçons & Filles	8	ND	0,55 ³	2,04	5,3 ⁴	NS	(Lem <i>et al.</i> , 2012)
Japon	Garçons & Filles	7-8	39	0,53	-	5,16	ND	(Iwaku <i>et al.</i> , 2013)
USA	Garçons & Filles	7	137	1,12	-	5,66	ND	(La'ulu, Rasmussen and Straseski, 2016)
Italie	Garçons & Filles	7	245	1,3 ¹	2,3	3,6 ²	NS	(Cioffi <i>et al.</i> , 2001)
Australie	Garçons	5-10	271	0,74	1,94	4,02	NS	(Kahapola-Arachchige <i>et al.</i> , 2012)
	Filles		334	0,79	1,90	3,95		
Israël	Garçons & Filles	6-10	3531	0,79	-	6,0	ND	(Strich, Edri and Gillis, 2012)

¹ 5^{ème} percentile ; ² 95^{ème} percentile ; ³ -2ET ⁴ +2ET ; ⁵ Médiane (Rang : 6,2-12,1) ; NS = non significatif ; ND = donnée non disponible

Tableau 9. Distribution des taux circulants en FT3 chez les enfants de 7 ans d'origine Caraïbienne et dans d'autres populations d'âge similaire

Pays	Sexe	Age	N	2,5 ^{ème} percentile	50 ^{ème} percentile	97,5 ^{ème} percentile	p	Références
Guadeloupe	Garçons	7	204	4,60	6,20	9,30	NS	Cohorte TIMOUN
	Filles	7	219	4,40	6,30	9,70		
Autriche	Garçons	6-10	219	4,05	6,10	7,50	NS	(Kapelari <i>et al.</i> , 2008)
	Filles		163	4,21	6,20	7,58		
Allemagne	Garçons & Filles	7-8	50	3,58	6,71	10,8	NS	(Elmlinger <i>et al.</i> , 2001)
Allemagne	Garçons & Filles	6-10	138	3,30	5,58	6,79	NS	(Hübner <i>et al.</i> , 2002)
Danemark	Garçons	7-8	ND	4,5	5,8	7,0	NS	(Gunapalasingham <i>et al.</i> , 2019)
	Filles	7-8		4,6	6,0	7,3		
Allemagne	Garçons & Filles	7	ND	4,0	6,1	7,9	NS	(Verburg <i>et al.</i> , 2011)
Italie	Garçons & Filles	8,9 ¹	72	4,75	5,96	8,59	NS	(Radicioni <i>et al.</i> , 2013)
Japon	Garçons & Filles	7-8	39	3,10	-	5,10	ND	(Iwaku <i>et al.</i> , 2013)
Italie	Garçons & Filles	7	245	4,0 ²	6,0 ²	8,3 ²	NS	(Cioffi <i>et al.</i> , 2001)
Israël	Garçons & Filles	6-10	3533	4,2	-	7,2	ND	(Strich, Edri and Gillis, 2012)
Canada	Garçons & Filles	6-10	141	4,4	-	6,8	ND	(Chan <i>et al.</i> , 2009)

¹ Médiane (Rang : 6,2-12,1) ; ² données originales en ng/dL et converties en pmol/L ; NS = non significatif ; ND = donnée non disponible

Tableau 10. Distribution des taux circulants en fT4 chez les enfants de 7 ans d'origine Caraïbienne et dans d'autres populations d'âge similaire

Pays	Sexe	Age	N	2,5 ^{ème} percentile	50 ^{ème} percentile	97,5 ^{ème} percentile	p	Références
Guadeloupe	Garçons	7	204	14,4	16,9	20,7	NS	Cohorte TIMOUN
	Filles	7	219	14,3	16,9	21,1		
Autriche	Garçons & Filles	6-10	327	10,6	15,9	20,9	NS	(Kapelari <i>et al.</i> , 2008)
Allemagne	Garçons & Filles	7-8	121	12,9	17,3	23,9	NS	(Elmlinger <i>et al.</i> , 2001)
Allemagne	Garçons & Filles	6-10	460	11,0	14,2	18,8	NS	(Hübner <i>et al.</i> , 2002)
Canada	Garçons & Filles	6-10	139	10,9	-	19,0	NS	(Chan <i>et al.</i> , 2009)
Danemark	Garçons	7-8	NA	10,9	13,8	19,1	NS	(Gunapalasingham <i>et al.</i> , 2019)
	Filles	7-8		11,0	14,1	19,3		
Argentine	Garçons & Filles	6-9	1266	11,7	16,2	24,6	NS	(Chaler <i>et al.</i> , 2012)
Australie	Garçons	8	259	12,2	14,7	16,7	NS	(Southcott <i>et al.</i> , 2010)
	Filles		249	12,6	14,8	17,3		
Allemagne	Garçons & Filles	7	91	13,2	17,4	21,6	NS	(Verburg <i>et al.</i> , 2011)
Italie	Garçons & Filles	8,9 ⁵	72	13,1	16,4	20,6	NS	(Radicioni <i>et al.</i> , 2013)
USA	Garçons	5-10	516	10,1	-	16,6	NS	(Soldin <i>et al.</i> , 2010)
	Filles		655	9,9	-	17,0		
Canada	Garçons	9-10	10.2	9,7 ¹	11,7	14,2 ²	NS	(Djemli <i>et al.</i> , 2004)
	Filles		10.3	9,6 ¹	11,6	14,5 ²		
Pays Bas	Garçons & Filles	8	NA	13,4 ³	17,5	24,1 ⁴	NS	(Lem <i>et al.</i> , 2012)
Japon	Garçons & Filles	7-8	39	13,8	-	20,7	ND	(Iwaku <i>et al.</i> , 2013)
Italie	Garçons & Filles	7	245	1,3	2,3	3,6	NS	(Cioffi <i>et al.</i> , 2001)
Israël	Garçons & Filles	6-10	3452	11,3	-	18,7	ND	(Strich, Edri and Gillis, 2012)

¹ 5^{ème} percentile ; ² 95^{ème} percentile ; ³ -2ET ; ⁴ +2ET ; ⁵ Médiane (Rang : 6,2-12,1) ; NS = non significatif ; ND = donnée non disponible

Tableau 11. Distribution des taux circulants en IGF-1 chez les enfants de 7 ans d'origine Caraïbienne et dans d'autres populations d'âge similaire

Pays	Sexe	Age	N	2,5 ^{ème} percentile	50 ^{ème} percentile	97,5 ^{ème} percentile	p	Références
Guadeloupe	Garçons	7	204	138	220	367	<0,0001	Cohorte TIMOUN
	Filles		219	147	259	439		
Chine	Garçons	7	30	52 ²	236 ¹	420 ³	ND	(Xu <i>et al.</i> , 2010)
	Filles		27	69 ²	210 ¹	352 ³		
USA	Garçons & Filles ⁴	Tanner I	26	158 ⁶	258 ¹	358 ⁷	<0,05	(Higgins <i>et al.</i> , 2005)
	Garçons & Filles ⁵		29	112 ⁶	191 ¹	270 ⁷		
USA	Filles	8,3	26	146 ⁶	257 ¹	358 ⁷	ND	(Abrams <i>et al.</i> , 2000)
USA	Garçons & Filles ⁴	9-11	12	281 ⁶	317 ¹	353 ⁷	ND	(Arslanian, Suprasongsin and Janosky, 1997)
	Garçons & Filles ⁵		11	181 ⁶	202 ¹	223 ⁷		
USA	Garçons ⁴	8,2	27	219 ⁶	229 ¹	238 ⁷	ND	(Casazza <i>et al.</i> , 2008)
	Filles ⁴		32	253 ⁶	266 ¹	279 ⁷		
	Garçons ⁵		29	185 ⁶	195 ¹	204 ⁷		
	Filles ⁵		42	209 ⁶	216 ¹	225 ⁷		
USA	Filles ⁴	Tanner I	9	283 ⁶	320 ¹	356 ⁷	ND	(Girgis <i>et al.</i> , 2000)
	Filles ⁵		19	200 ⁶	220 ¹	240 ⁷		
USA	Garçons ⁴	7,0	14	177 ⁶	203 ¹	229 ⁷	NS	(Wright <i>et al.</i> , 2002)
	Garçons ⁵	7,1	17	147 ⁶	169 ¹	191 ⁷		
USA	Filles ⁴	8,5 ⁸	27	147	175 ¹	223	ND	(Yanovski <i>et al.</i> , 2000)
	Filles ⁵	8,7 ⁸	31	89	115 ¹	135		
Multicentrique [†]	Garçons	7	1805 [‡]	63,4	155	292	ND	(Birlingmaier <i>et al.</i> , 2014)
	Filles		2301 [‡]	48,6	135	270		
France	Garçons	7,5	579 [‡]	83	168	298	ND	(Alberti <i>et al.</i> , 2011)
	Filles		540 [‡]	105	180	360		
Turquie	Garçons	7	15	72	112	150	ND	(Güven <i>et al.</i> , 2013)
	Filles		15	73	124	157		

Italie	Garçons	7	736	50 ^α	145	412 ^β	ND	(Bedogni <i>et al.</i> , 2012)
	Filles		784	51 ^α	170	456 ^β		
Corée du Sud	Garçons	9	722	59,4 ⁶	216 ¹	372 ⁷	ND	(Hyun <i>et al.</i> , 2012)
	Filles	8,6	656	86,6 ⁶	252 ¹	418 ⁷		
France	Garçons & Filles	6,0	168	49	144	300	ND	(Bussièrès <i>et al.</i> , 2000)
Chine	Garçons	8,9	1338	65,8 ⁶	191 ¹	317 ⁷	ND	(Guo <i>et al.</i> , 2021)
	Filles	8,5	1641	115 ⁶	247 ¹	378 ⁷		

¹ Moyenne ; ² -2ET ; ³ +2ET ; ⁴ Afro-américain ; ⁵ Américain d'origine européenne ; ⁶ -1ET ; ⁷ + 1ET ; ⁸ IC 95% ; [†] Estimations extrait des cohortes de Canada, Danemark, Suède, Allemagne, Autriche, Grèce ; [‡] Total de cohortes, ^α 3^{ème} percentile ; ^β 97^{ème} percentile ; NS = non significatif ; ND = donnée non disponible

Tableau 12. Distribution des taux circulants en leptine dans la population d'étude à l'âge de 7 ans et comparaisons avec d'autres populations

Pays	Sexe	Age	N	2,5 ^{ème} percentile	50 ^{ème} percentile	97,5 ^{ème} percentile	p	Références
Guadeloupe	Garçons	7	204	<LD	1,70	19,8	<0,0001	Cohorte TIMOUN
	Filles		219	<LD	3,69	35,2		
Allemagne	Garçons	5	111	-	0,71	-	<0,001	(Blum <i>et al.</i> , 1997)
	Filles		156	-	6,24	-		
Europe ¹	Garçons	7	65	-	1,7	-	ND	(Erhardt <i>et al.</i> , 2014)
	Filles		72	-	2,0	-		
UK	Garçons	7	127	0,83	2,76	9,18	<0,001	(Murphy <i>et al.</i> , 2008)
	Filles		96	1,08	4,28	17,0		

¹ Suède, Allemagne, Hongrie, Italie, Chypre, Espagne, Belgique, Estonie

Tableau 13. Distribution des taux circulants en adiponectine dans la population d'étude à l'âge de 7 ans et comparaisons avec d'autres populations

Pays	Sexe	Age	N	2,5 ^{ème} percentile	50 ^{ème} percentile	97,5 ^{ème} percentile	p	Références
Guadeloupe	Garçons	7	204	2,50	4,70	9,45	0,10	Cohorte TIMOUN
	Filles		219	2,85	5,00	9,15		
UK	Garçons	8	449	-	13,0	-	<0,001	(Ong <i>et al.</i> , 2006)
	Filles		390	-	14,0	-		
Europe ¹	Garçons	7	65	-	9,7	-	ND	(Erhardt <i>et al.</i> , 2014)
	Filles		72	-	10,5	-		
UK	Garçons	7	145	1,45	11,9	9,18	NS	(Murphy <i>et al.</i> , 2008)
	Filles		112	6,17	12,9	27,1		

¹ Suède, Allemagne, Hongrie, Italie, Chypre, Espagne, Belgique, Estonie

Tableau 14. Distribution des taux circulants en DHEA dans la population d'étude à l'âge de 7 ans et comparaisons avec d'autres populations

Pays	Sexe	Age	N	2,5 ^{ème} percentile	50 ^{ème} percentile	97,5 ^{ème} percentile	p	Références
Guadeloupe	Garçons	7	198	<LD	2,94	11,7	<0,05	Cohorte TIMOUN
	Filles		210	0,87	3,49	13,2		
Tchéquie	Garçons	6-10	32	-	3,97	-	NS	(Šulcová <i>et al.</i> , 1997)
	Filles		20	-	5,6	-		
USA	Garçons	7-9	206	0,35 ¹	-	7,22 ²	ND	(Kushnir <i>et al.</i> , 2010)
	Filles		206	0,49 ¹	-	8,15 ²		
USA	Garçons	6-12	7	-	1,9 ³	-	NS	(Lashansky <i>et al.</i> , 1991)
	Filles		8	-	3,4 ³	-		
USA	Filles	7-8	4	-	1,01	-	-	(Azziz <i>et al.</i> , 2004)

¹ 10^{ème} percentile ; ² 90^{ème} percentile ; ³ Moyenne

Tableau 15. Distribution des taux circulants en TT dans la population d'étude à l'âge de 7 ans et comparaisons avec d'autres populations

Pays	Sexe	Age	N	2,5 ^{ème} percentile	50 ^{ème} percentile	97,5 ^{ème} percentile	p	Références
Guadeloupe	Garçons	7	198	<LD	<LD	309	<0.05	Cohorte TIMOUN
	Filles		210	<LD	<LD	325		
Canada	Garçons & filles	5-10	96	<LD		820	ND	(Kulasingam <i>et al.</i> , 2010)
USA	Garçons	7-9	206	59 ¹	-	28 ²	ND	(Kushnir <i>et al.</i> , 2010)
	Filles		206	34 ¹	-	382 ²		
USA	Garçons	6-12	7	-	240	-	NS	(Lashansky <i>et al.</i> , 1991)
	Filles		8	-	290	-		
Suède	Garçons	Tanner I ¹	9	~100	~200	~400	ND	(Ankarberg-Lindgren, Dahlgren and Andersson, 2018)
	Filles	Tanner I ²	16	~100	~200	~500		
USA	Garçons ³	6,4	23	-	82,4 ⁵	-	-	(Abdelrahman <i>et al.</i> , 2005)
	Garçons ⁴		24	-	61,8 ⁵	-		
USA	Garçons ³	Tanner I	20	-	90 ⁵	-	<0.001	(Hui <i>et al.</i> , 2003)
	Filles ³		19	-	120 ⁵	-		
	Garçons ⁴		30	-	140 ⁵	-		
	Filles ⁴		26	-	50 ⁵	-		
Norvège	Garçons	8,1	37	20	90	250	-	(Madsen <i>et al.</i> , 2020)
USA	Garçons	7	187	<LD ⁶	28,3	69,5 ⁷	NS	(Senefeld <i>et al.</i> , 2020)
	Filles		144	15,4 ⁶	38,6	108 ⁷		

¹ 10^{ème} percentile ; ² 90^{ème} percentile ; ³ Afro-américain ; ⁴ Américain d'origine européenne ; ⁵ Moyenne, ⁶ 5^{ème} percentile ; ⁷ 95^{ème} percentile

Tableau 16. Distribution des taux circulants en DHT dans la population d'étude à l'âge de 7 ans et comparaisons avec d'autres populations

Pays	Sexe	Age	N	2,5 ^{ème} percentile	50 ^{ème} percentile	97,5 ^{ème} percentile	p	Références
Guadeloupe	Garçons	7	198	<LD	38,9	260	<0,01	Cohorte TIMOUN
	Filles		210	<LD	55,4	297		
Suède	Garçons	Tanner I ¹	9	<LD ³	56	227 ⁴	ND	(Ankarberg-Lindgren, Dahlgren and Andersson, 2018)
	Filles	Tanner I ²	16	<LD ³	52	187 ⁴		

¹ volumes testicules < 3 ml ; ²Tanner B1 ; ³ 5^{ème} percentile ; ⁴ 95^{ème} percentile

Tableau 17. Distribution des taux circulants en E2 dans la population d'étude à l'âge de 7 ans et comparaisons avec d'autres populations

Pays	Sexe	Age	N	2,5 ^{ème} percentile	50 ^{ème} percentile	97,5 ^{ème} percentile	p	Références
Guadeloupe	Garçons	7	198	<LD	<LD	11,0	<0,0001	Cohorte TIMOUN
	Filles		210	<LD	<LD	18,6		
Canada	Garçons	5-10	48	<LD	-	75	ND	(Kulasingam <i>et al.</i> , 2010)
	Filles		52	<LD	-	149		
Suède	Garçons	Tanner I ¹	9	<LD ³	3	14 ⁴	ND	(Ankarberg-Lindgren, Dahlgren and Andersson, 2018)
	Filles	Tanner I ²	16	<LD ³	<LD	7 ⁴		
USA	Garçons ⁵	6,4	23	-	20,2 ⁷	-	-	(Abdelrahman <i>et al.</i> , 2005)
	Garçons ⁶		24	-	18,7 ⁷	-		
USA	Garçons ⁵	Tanner I	20	<LD ⁸	15 ⁷	28 ⁹	<0,05	(Hui <i>et al.</i> , 2003)
	Filles ⁶		19	<LD ⁸	19 ⁷	33 ⁹		
	Garçons ⁵		30	<LD ⁸	14 ⁷	24 ⁹		
	Filles ⁶		26	<LD ⁸	12 ⁷	21 ⁹		
Allemagne	Garçons	7-8	26	20	45	83	ND	(Elmlinger, Kühnel and Ranke, 2002)
	Filles		24	23	59	88		
Allemagne	Garçons	Tanner I	266	<LD	-	-	ND	(Bae <i>et al.</i> , 2019)
	Filles		224	<LD	-	-		

¹ volumes testicules < 3 ml ; ² Tanner B1 ; ³ 5^{ème} percentile ; ⁴ 95^{ème} percentile ; ⁵ Afro-américain ; ⁶ Américain d'origine européenne ; ⁷ Moyenne ; ⁸ -1ET ; ⁹ + 1ET

IV. Discussion

La cohorte mère-enfant TIMOUN a été mise en place en Guadeloupe afin d'évaluer les conséquences susceptibles d'être entraînées par la pollution environnementale au chlordécone, le déroulement de la grossesse et le développement pré et post-natal des enfants. La mise en place de cette cohorte a été justifiée de par la sensibilité de la période fœtale à des agents exogènes (à l'image du tabac ou de l'alcool) mais aussi en lien avec l'hypothèse des origines développementales des maladies et au caractère perturbateur endocrinien du chlordécone.

1. Origines développementales des maladies

Dans les années 1980, l'hypothèse d'une origine fœtale des maladies de l'adulte a été avancée (Barker and Osmond, 1986). Ce concept a ensuite évolué vers celui des origines développementales de la santé et des maladies ou DOHaD (*Developmental origins of Health and Disease*). Les progrès de l'épidémiologie et de la toxicologie ont contribué à identifier la période prénatale ainsi que les premières années de la vie comme une période clé pour la santé future.

2. Les perturbateurs endocriniens

Le chlordécone présente des propriétés hormonales, notamment œstrogéniques et progestagéniques et de ce fait il est considéré comme un perturbateur endocrinien. L'expression « Perturbateur Endocrinien » est apparue en 1992 (Bern *et al*, 1992). Sous la forme d'une déclaration commune dite de Wingspread, des chercheurs attiraient l'attention sur les substances chimiques qui, de par leurs propriétés hormonales, pouvaient perturber le système

endocrinien de nombreuses espèces animales y compris l'espèce humaine. Le système endocrinien regroupe les organes qui sécrètent des hormones : thyroïde, ovaires, testicules, hypophyse etc. Il libère ces médiateurs chimiques dans la circulation sanguine, pour agir à distance sur de nombreuses fonctions de l'organisme comme la croissance, le métabolisme, le développement sexuel, le développement cérébral, la reproduction etc. Il s'agit donc d'un système de communication entre organes. **Les perturbateurs endocriniens altèrent le fonctionnement de ce système en interagissant avec la synthèse, la dégradation, le transport et le mode d'action des hormones.** Ces molécules se caractérisent donc par un effet toxique non pas direct, mais indirect, via les modifications physiologiques qu'elles engendrent.

En dépit des propriétés hormonales bien établies du chlordécone, peu d'études se sont intéressées à son impact sur la production et les taux circulants d'hormones. Une étude expérimentale chez la caille a montré que l'exposition au chlordécone entraînait une sécrétion maintenue de FSH (McFarland and Lacy, 1969). Chez l'homme adulte, une étude n'a pas montré d'association entre les concentrations plasmatiques en chlordécone et les taux circulants de stéroïdes sexuels, de SHBG, FSH et LH (Emeville *et al.*, 2013). Dans le cadre de la cohorte mère-enfant TIMOUN, l'exposition prénatale au chlordécone estimée dans le sang de cordon a été retrouvée associée à une augmentation de la concentration circulante en TSH uniquement chez les garçons à 3 mois d'âge (chez des enfants nés à terme) (Cordier *et al.*, 2015).

3. Suivi à l'âge de 7 ans

La présente thèse s'est intéressée à étudier les éventuelles associations entre l'exposition prénatale au chlordécone, estimée par la mesure de sa concentration dans le sang de cordon, et les concentrations circulantes en hormones à l'âge de 7 ans. Cet âge a été choisi car il se trouve dans la tranche 6 - 8 ans, connue pour être une période critique du développement de l'enfant se situant à la fin de la période du rebond d'adiposité (Yang *et al.*, 2020) et au début de la période

pubertaire caractérisée par de l'adrenarche, l'initiation de la sécrétion des stéroïdes surrénaliens, et qui précède l'initiation de la sécrétion ses stéroïdes sexuels par les gonades (gonadarche) (Dorn *et al.*, 2006; Jameson and De Groot, 2015).

4. Exposition au chlordécone

L'exposition prénatale au chlordécone a été estimée par la mesure de sa concentration dans le sang de cordon. Tenant compte de la demi-vie du chlordécone dans l'organisme humain (5 à 6 mois), cette mesure ponctuelle estime raisonnablement l'exposition pendant la vie fœtale. S'agissant de la mesure de la concentration plasmatique en chlordécone à l'âge de 7 ans, elle reflète la charge corporelle à cet âge-là. Elle est plus difficile à interpréter dans la mesure où elle résulte de la charge corporelle à la naissance, qui n'a cessé de diminuer au cours des années, mais aussi de l'apport via l'alimentation au cours de la vie post-natale, qui sont variables au cours du temps (apport par le lait maternel puis par la diversification alimentaire aboutissant à l'alimentation régulière à 7 ans).

5. Hormones étudiées

Pour des raisons liées à la quantité de sang pouvant être prélevée chez des enfants, en bas âge et en bon état de santé, dans le cadre d'une recherche biomédicale mais aussi pour des raisons de coûts, le nombre d'hormones dosées a été forcément limité. Les hormones étudiées appartiennent à trois catégories distinctes.

- **Thyroïdiennes.** La TSH est sécrétée par l'hypophyse sous le contrôle de la *Thyreotropin Releasing Hormone* ou TRH. Elle agit au niveau de la glande thyroïde en favorisant sa croissance ainsi que la production d'hormones T3 et T4. La synthèse de ces dernières nécessite de l'iode qui est activement concentré par la thyroïde et où il est converti en iode organique

dans les cellules folliculaires par la peroxydase thyroïdienne. Les cellules folliculaires entourent un espace rempli de colloïde, qui se compose de thyroglobuline, une glycoprotéine contenant de la tyrosine. La tyrosine au contact de la membrane des cellules folliculaires est iodée sur 1 (mono-iodotyrosine) ou 2 (di-iodotyrosine) sites et ensuite couplée afin de produire les 2 formes de l'hormone thyroïdienne : T4 (diiodotyrosine plus diiodotyrosine) et T3 (diiodotyrosine plus monoïodotyrosine). La T3 et la T4 sont ensuite libérées dans la circulation sanguine, où elles sont liées à des protéines sériques de transport : la Thyroxine Binding Globulin, l'albumine et la pré-albumine. Seule une fraction mineure de T3 (~0.3%) et de T4 (~0,03%) sont libres (fT3 et fT4 respectivement) et actives, c'est-à-dire capables d'agir sur les tissus périphériques. Les hormones T3 et T4 agissent par rétrocontrôle sur la production de TSH : des taux élevés de fT4 et de fT3 inhibent la synthèse et la sécrétion de TSH, alors que des taux réduits l'augmentent. Elles agissent également par un rétrocontrôle négatif sur la TRH.

Les hormones thyroïdiennes interviennent pratiquement sur tous les organes en activant les gènes intervenant dans le métabolisme et la thermogénèse, impliquant une augmentation de la consommation d'oxygène et d'énergie. Chez les enfants, les hormones thyroïdiennes agissent en synergie avec l'hormone de croissance pour stimuler la croissance osseuse et continuent à intervenir dans la maturation du cerveau.

Pour ces raisons, la TSH, la fT3 et la fT4 ont été dosés à l'âge de 7 ans. Des procédures de dosages immunologiques dûment validées, en terme de sensibilité et de spécificité, ont été employées.

- **Métaboliques.** Sous ce terme générique, nous avons considéré trois hormones : *Insulin-like Growth factor-1* (IGF-1), leptine et adiponectine. L'IGF-1 est produit dans le foie sous le contrôle de l'hormone de croissance. Il intervient dans la croissance des cartilages des os longs et d'une manière plus générale dans la croissance de tous les tissus et organes. La leptine est

également une adipocytokine produite par le tissu adipeux et qui intervient dans le contrôle de la satiété. L'adiponectine est une adipocytokine produite par le tissu adipeux, qui est impliquée, entre autres, dans la régulation du métabolisme énergétique, notamment au niveau des lipides et du glucose. Ces hormones ont été choisies car elles interviennent dans le développement staturo-pondéral et pour lequel des travaux antérieurs ont montré que l'exposition prénatale au chlordecone pouvait avoir une influence chez le nourrisson (Costet *et al.*, 2015).

Des procédures de dosages immunologiques dûment validées, en terme de sensibilité et de spécificité, ont été employées.

- **Stéroïdiennes.** Les hormones stéroïdiennes comprennent les hormones sexuelles (œstrogène, progestérone et androgènes), les glucocorticoïdes (cortisone et cortisol) et les minéralcorticoïdes (aldostérone). En nous intéressant à la période pré-pubertaire, nous avons focalisé notre attention vers les stéroïdes sexuels. Ceux-ci sont dans un premier temps produits par les surrénales (adrénarche) puis leurs productions prennent place progressivement dans les gonades, ovaires et testicules (gonadarche). Le placenta et le système nerveux central (neurostéroïdes) sont également des organes producteurs de stéroïdes sexuels. Leur transport plasmatique est assuré par l'albumine et des transporteurs spécifiques comme la *Sex Hormone Binding Globulin*.

La synthèse des stéroïdes débute à partir du cholestérol. La **Figure 13** montre les principales voies de synthèse et catabolisme des stéroïdes sexuels. Les stéroïdes sexuels exercent des effets pléiotropes sur l'ensemble des organes et des fonctions de l'organisme, et interagissent avec d'autres systèmes hormonaux comme le thyroïdien (Duarte-Guterman, Navarro-Martín and Trudeau, 2014). Au cours du développement post-natal ils jouent un rôle majeur sur la morphologie et la physiologie. Ils conditionnent le processus pubertaire dès le début en stimulant l'apparition des caractères sexuels secondaires puis la maturation des organes sexuels et certains comportements sexuels.

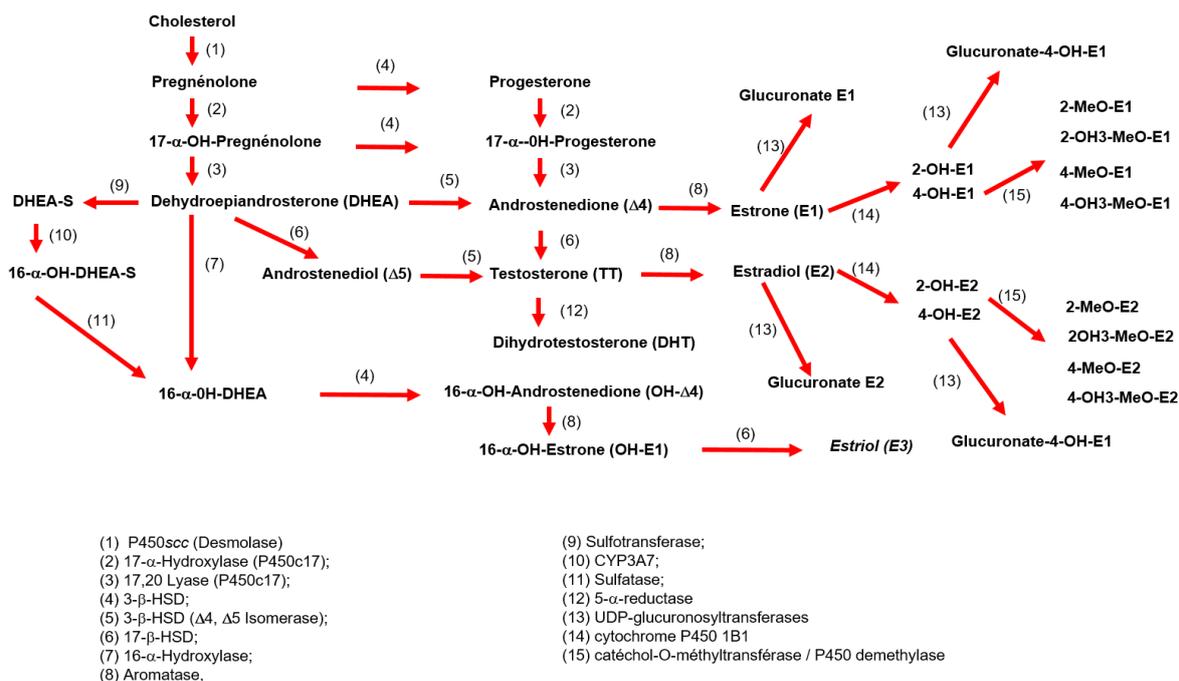


Figure 13. Synthèse et catabolisme des hormones stéroïdes sexuelles

Parmi les multiples hormones stéroïdiennes sexuelles, un choix a dû être fait dans le cadre de la présente thèse. La testostérone totale (TT, comprenant la fraction libre active, la fraction liée à l'albumine - modérément active - et la fraction liée à la SHBG non active) et l'œstradiol total (E2, comprenant la fraction libre active, la fraction liée à l'albumine - modérément active - et la fraction liée à la SHBG non active) ont été pris en considération car ils sont les plus représentatifs des androgènes et œstrogènes. La dihydro-testostérone (DHT) a également été choisie car elle est l'androgène qui possède la plus forte activité androgénique et qui est produite par conversion périphérique de la testostérone sous l'action de la 5- α réductase. Finalement, la déhydroépiandrostérone (DHEA) a également été dosée dans la mesure où elle est un précurseur important de la TT et de l'E2 et dont sa synthèse ayant lieu principalement dans les surrénales peut témoigner de l'adrénarchie.

Ces quatre stéroïdes sexuels ont été dosés par chromatographie gazeuse couplée à la détection par spectrométrie de masse. Cette technique est considérée comme le *gold standard* pour les

hormones stéroïdiennes, conférant une sensibilité et spécificité bien supérieures aux techniques immunologiques (Rosner *et al.*, 2007).

6. Exposition prénatale au chlordécone et taux circulants en hormones à l'âge de 7 ans

- Hormones thyroïdiennes

Lors du suivi à l'âge de trois mois des enfants nés de la cohorte TIMOUN, l'exposition prénatale au chlordécone avait été retrouvée associée à une augmentation des taux circulants de TSH uniquement chez les garçons et sans modification des taux circulants de fT4 ou de fT3 (Cordier *et al.*, 2015). A l'âge de 7 ans, nous n'observons plus d'associations avec la TSH chez les garçons. Par contre, et contrairement à l'âge de 3 mois, nous constatons une augmentation des taux circulants en TSH chez les filles et restreinte au 3^{ème} quartile d'exposition. S'agissant de la fT3 et fT4, aucune association n'est observée autant chez les garçons que chez les filles. L'importance clinique d'une augmentation discrète et isolée des taux circulants de TSH (inférieurs à 10 mUI/L) est encore débattue (Salerno *et al.*, 2016). Les mécanismes biologiques par lesquels le chlordécone pourrait affecter l'axe thyroïdien sont encore inconnus. Une étude *in vivo* a signalé une atteinte de la thyroïde chez des poissons d'eaux douces (vairons) adultes exposés au chlordécone (Yang *et al.*, 2020). Cependant, des expériences complémentaires *in vitro* et *in silico* n'ont montré qu'une faible capacité du chlordécone à interagir avec les récepteurs thyroïdiens, suggérant que l'atteinte de la thyroïde pourrait être attribuée à une interaction avec les récepteurs aux œstrogènes (Yang *et al.*, 2020). Il reste à établir si un tel mécanisme biologique est présent chez l'humain.

- Hormones métaboliques

Aucune association n'a été observée entre l'exposition prénatale au chlordécone et les taux circulants d'hormones métaboliques autant chez les garçons que chez les filles. À ce jour,

aucune étude expérimentale ou toxicologique n'a abordé la question des relations possibles entre l'exposition au chlordécone ou ses effets et les hormones métaboliques. Au cours du suivi de la cohorte TIMOUN, des travaux non publiés montrent une relation ambiguë entre l'exposition prénatale au chlordécone et l'adiposité à l'âge de 7 ans. Une adiposité significativement élevée a été retrouvée pour le troisième quartile d'exposition (en particulier chez les garçons) mais sans que la tendance non-linéaire soit significative. Compte tenu des présents résultats concernant les hormones métaboliques, il semble peu probable que ces hormones interviennent dans les modifications de l'adiposité en lien avec l'exposition prénatale au chlordécone.

- Hormones stéroïdiennes sexuelles

S'agissant des hormones stéroïdiennes sexuelles, l'exposition prénatale au chlordécone a été retrouvée associée à une augmentation des taux circulants de DHEA, TT et DHT chez les enfants de sept ans chez les garçons et les filles, mais ici encore seulement pour le même troisième quartile d'exposition. L'augmentation des concentrations en TT et de DHT peuvent résulter d'une augmentation initiale du taux de DHEA, compatible avec la loi d'action de masse, bien qu'une activité enzymatique accrue dans ces voies (3- β -hydroxy stéroïde déshydrogénase, 17- β -hydroxy stéroïde déshydrogénase, 5- α -réductase) ne peut être exclue. Aucune association n'a été retrouvée avec les taux circulants d'E2 chez les garçons ou les filles. Le chlordécone est un inhibiteur reconnu de l'aromatase, l'enzyme qui convertit la TT en E2 (Benachour *et al.*, 2007). Nous ne pouvons pas exclure la possibilité que l'inhibition de l'aromatase par le chlordécone puisse empêcher l'augmentation des taux d'E2, malgré un excès de TT comme substrat. Enfin, l'origine des taux accrus de DHEA peut provenir de n'importe quelle étape à partir et en aval impliquant les enzymes du cytochrome P450. Il est intéressant de souligner que des études expérimentales chez les rongeurs ont montré que le chlordécone induit les enzymes

du cytochrome P450 (Carpenter and Curtis, 1991) et peut altérer l'homéostasie du cholestérol et la distribution tissulaire (Carpenter and Curtis, 1991; Lee *et al.*, 2008).

- Relations dose-effets non monotones

Les associations retrouvées entre l'exposition prénatale au chlordécone et les taux circulants en TSH, DHEA, TT et DHT présentent la particularité de ne pas être doses-dépendantes de manière linéaire dans la mesure où seuls les 3^{ème} quartiles d'exposition sont concernés de manière statistiquement significative. Des analyses par régression spline ont permis de confirmer des relations dose-réponse non monotone en U inversé. De telles relations ne sont pas tout à fait inattendues, dans la mesure où il a été rapporté que certains perturbateurs endocriniens peuvent induire des réponses non-monotones dans des modèles expérimentaux (Fagin, 2012; Vandenberg *et al.*, 2012). Les relations dose-réponse non monotones peuvent résulter de nombreux mécanismes moléculaires, tels que des effets dans des directions opposées résultante d'une interaction avec multiples récepteurs et pour lesquels l'affinité pour l'effecteur (ici le chlordécone) pourrait différer. D'autres mécanismes ont été proposés tels que la désensibilisation des récepteurs, un rétrocontrôle négatif en lien avec des doses croissantes de l'effecteur ou une modulation dose-dépendante du métabolisme (Lagarde *et al.*, 2015). Il est intéressant de souligner qu'une telle relation non-monotone a été observée dans une étude réalisée au sein de la cohorte TIMOUN entre l'exposition prénatale au chlordécone et le poids à la naissance, chez les mères ayant eu un gain excessif de poids gestationnel (Hervé *et al.*, 2016). Cependant, les associations en forme de U inversé observées à l'âge de 7 ans doivent être interprétées avec prudence et nous ne pouvons pas exclure qu'elles puissent résulter d'une découverte fortuite résultant d'une confusion résiduelle.

7. Hormones et développement sexuel à l'âge de 7 ans

- Hormones thyroïdiennes

D'une manière générale, les taux circulants d'hormones thyroïdiennes sont élevés chez les nouveau-nés et baissent progressivement pendant l'enfance puis l'adolescence avant de se stabiliser. Il y a peu ou pas de différences entre les sexes quel que soit l'âge (Kapelari *et al.*, 2008). Dans notre population d'étude et comme attendu, les hormones thyroïdiennes étudiées sont quantifiables chez tous les enfants et sans différences dans les taux circulants en fonction du sexe.

La production de GnRH (*gonadotrophin releasing hormone*) dans l'hypothalamus), sous le contrôle de neuropeptides tels que la *kisspeptine*, est considérée comme facteur de déclenchement du processus pubertaire aboutissant à la maturité sexuelle et reproductive (Duittoz *et al.*, 2021). L'activation de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique avec augmentation progressive de la production de stéroïdes gonadiques est responsable de nombreux changements physiologiques observés.

Bien que les hormones thyroïdiennes jouent un rôle important en accompagnant le développement sexuel sur le plan du métabolisme énergétique et la croissance, aucune différence n'est observée dans les taux circulants dans notre population d'étude en fonction des stades de Tanner chez les garçons et chez les filles. Cela n'est pas surprenant car le rôle déterminant des hormones thyroïdiennes se situe plutôt vers l'adolescence et non pas au tout début du processus pubertaire (Mann and Plant, 2010).

- Hormones métaboliques

Les hormones dites métaboliques accompagnent le développement staturo-pondéral et le métabolisme énergétique chez le jeune enfant ainsi qu'au cours du processus pubertaire.

Les taux circulants d'IGF-1 augmentent à partir de la naissance pour atteindre un maximum vers des étapes finales du développement pubertaire entre 12 et 15 ans avec des valeurs plus

élevées chez les filles que chez les garçons (Löfqvist *et al.*, 2001). C'est exactement ce que nous observons dans notre population d'étude à l'âge de 7 ans. Les concentrations circulantes en IGF-1 sont plus élevées chez les enfants avec des stades pubertaires plus avancés (GII chez les garçons, \geq BII et PII chez les filles) comparé aux stades précoces (GI chez les garçons et BI ou PI chez les filles) en accord avec les données de la littérature (Löfqvist *et al.*, 2001). La différence est plus importante s'agissant du développement des seins et de la pilosité chez les filles.

Les taux circulants d'adiponectine sont élevés à la naissance pour ensuite diminuer et se stabiliser (Erhardt *et al.*, 2014). Chez les enfants, des concentrations plus élevées ont été rapportées chez les filles que chez les garçons (Raucci *et al.*, 2013; Erhardt *et al.*, 2014). Nous observons une tendance similaire dans notre population d'étude même si la différence n'est pas significative. Par contre, aucune variation des taux circulants en adiponectine n'est observée dans notre population d'étude en fonction des stades de Tanner autant chez les garçons que chez les filles. L'adiponectine pourrait intervenir dans le début pubertaire précoce chez les filles et les garçons obèses en affectant le système hypothalamo-hypophyso-gonadique (Nieuwenhuis *et al.*, 2020). Cependant, il faut tenir compte que notre population d'étude est en bonne santé et que le z-IMC ne diffère pas entre les garçons et les filles.

La leptine est très élevée à la naissance mais diminue rapidement dans les trois jours qui suivent puis elle se stabilise, tout en augmentant de manière concomitante avec le développement du tissu adipeux et l'accumulation de masse grasse au cours du temps. Nous constatons dans notre population d'étude des taux circulants plus élevés en leptine chez les filles comparées aux garçons. Cela est en accord avec les données publiées dans la littérature (Jaquet *et al.*, 1999; Wilasco *et al.*, 2012; Raucci *et al.*, 2013). Nous n'observons pas de différences dans les taux circulants de leptine en fonction du volume testiculaire. Par contre, les filles présentant un développement plus avancé des seins (\geq BII de Tanner) ont un taux circulant de leptine bien

plus élevé que celles en stade BI de Tanner. Cela pourrait être mis en relation avec le développement somatique initial du bourgeon mammaire construit à partir de masse graisseuse et est en cohérence avec le rôle attribué à la leptine comme signal de démarrage du processus pubertaire (Mantzoros, Flier and Rogol, 1997).

- Hormones stéroïdiennes sexuelles

Les taux circulants en DHEA, élevée à la naissance, chutent rapidement et restent faibles jusqu'à l'apparition de l'adrénarche (7 à 8 ans chez les filles et un peu plus tardivement, à 8 à 9 ans, chez les garçons) (Witchel *et al.*, 2020). La DHEA est précurseur de la synthèse de la TT, la DHT et l'E2 qui vont à leur tour être déterminants dans le processus d'initiation pubertaire (Havelock, Auchus and Rainey, 2004).

La distribution des taux circulants des quatre hormones stéroïdiennes sexuelles dans notre population d'étude montre que celle qui présente le taux de détection le plus élevé est la DHEA. Ce taux est également plus élevé chez les filles. Pour les autres hormones, DHT, TT et E2, les taux de détection ainsi que les taux circulants sont également plus élevés chez les filles que chez les garçons. Ces observations sont cohérentes avec la temporalité de l'initiation de l'adrénarche en fonction du sexe des enfants.

Aucune différence n'est observée entre les taux circulants en hormones stéroïdiennes sexuelles en fonction du volume testiculaire. La croissance du volume testiculaire en tout début du processus pubertaire est probablement liée à la croissance des tissus de soutien plus qu'à celle des tissus germinaux. L'absence de pilosité chez les garçons n'est pas surprenante dans la mesure où elle apparaît généralement lorsque le volume testiculaire est supérieur à 4 ml (Oehme *et al.*, 2020).

S'agissant du développement des seins chez les filles, il n'apparaît pas relié à des variations des taux circulants en hormones stéroïdiennes sexuelles. Il est donc vraisemblable qu'à ce stade précoce du développement de la glande mammaire, celle-ci soit la résultante d'un

accroissement du tissu gras, comme le témoigne l'augmentation de leptine, et non pas à une croissance du tissu glandulaire. Pour ce qui est du développement de la pilosité chez les filles, son augmentation – même discrète– apparaît très liée aux stéroïdes sexuelles ainsi qu'à l'IGF-1. La pilosité pubienne chez les filles peut précéder le début du développement de la glande mammaire (Witchel *et al.*, 2020).

8. Comparaison des taux circulants en hormones avec ceux rapportés dans d'autres populations à l'âge de sept ans

- Hormones thyroïdiennes

Les nombreuses données portant sur les taux circulants d'hormones thyroïdiennes (TSH, FT3 et FT4) montrent que les taux observés à 7 ans dans la cohorte TIMOUN ne diffèrent pas de ceux rapportés dans d'autres populations pour un âge similaire. La relative variabilité existante peut être expliquée par la diversité de procédures immunologiques employées. La plupart des études ont été conduites dans des populations Caucasiennes. Certaines d'entre elles indiquent la présence de minorités ethniques, mais aucune stratification des résultats n'a été rapportée en fonction des origines ethno-géographiques. Finalement, dans notre population d'étude nous n'observons pas de différence en fonction du sexe, ce qui est en accord avec les études qui ont stratifié et analysé les taux circulants en fonction du sexe.

- Hormones métaboliques

Il existe peu d'études rapportant des taux circulants en hormones métaboliques, notamment la leptine et l'adiponectine, et essentiellement parmi de populations caucasiennes, rendant difficile les comparaisons avec notre population d'étude. On notera uniquement la convergence concernant des taux circulants plus élevés de leptine chez les filles par rapport aux garçons.

Cela renforce l'idée selon laquelle la leptine est corrélée à l'apparition du processus pubertaire, les filles présentant un début avancé comparé aux garçons.

Cependant, contrairement à la leptine et l'adiponectine, pour l'IGF-1 on retrouve de nombreuses études étudiant les taux circulants dans différentes populations vu l'importance du rôle de cette hormone dans le métabolisme, la croissance et son implication dans la pathogénèse de certaines maladies. Surtout aux USA les chercheurs se sont intéressés à la différence des taux circulants de l'IGF-1 entre des enfants d'origine caucasienne et des afro-américains, certains mettant en évidence des différences entre ces 2 groupes (Yanovski *et al.*, 2000). Une autre étude (Higgins *et al.*, 2005) a montré la différence des taux circulants entre filles et garçons, avec des valeurs plus élevées pour les filles, correspondant aux résultats de la cohorte Timoun. Toutefois, il faut prendre en compte le petit effectif de ces études.

Globalement, les valeurs retrouvées dans ce présent travail correspondent aux résultats de la littérature pour les enfants ayant une origine d'africaine (Wright *et al.*, 2002; Higgins *et al.*, 2005; Casazza *et al.*, 2008), même si on retrouve une présentation différente des résultats, notamment sous forme de moyenne et écart-type, particulièrement les études supérieures à 20 ans. En outre, les résultats suggèrent que les enfants d'origine caucasienne (Alberti *et al.*, 2011; Guven *et al.*, 2013; Bidlingmaier *et al.*, 2014) ont des taux d'IGF-1 plus bas que les enfants de la cohorte Timoun.

- *Hormones stéroïdiennes sexuelles*

Les données de différentes études montrent une variabilité des taux des hormones stéroïdiennes sexuelles entre filles et garçons mais aussi entre les enfants selon leurs origines. Le taux de la DHEA a été retrouvé plus élevé pour les filles, dans la littérature et dans la cohorte Timoun, alors que pour les autres hormones stéroïdiennes (TT, DHT, E2) les résultats sont plus inconstants. Ces variations peuvent être liées à plusieurs facteurs : on retrouve une fluctuation

dans les tests immunologiques surtout pour les hormones stéroïdiennes sexuelles. Peu d'études ont utilisé la spectrométrie de masse qui permet un dosage plus précis et constant. Ces grandes variations retrouvées peuvent donc être attribuées au problème de dosage immunologique. De plus, la source des échantillons, les caractéristiques démographiques et environnementales des enfants peuvent influencer la qualité des dosages (Li *et al.*, 2021).

V. Perspectives

Ce présent travail a permis de mettre en exergue que l'exposition prénatale (*in utero*) au chlordécone est associée à des niveaux accrus de TSH chez les filles et à des niveaux accrus de DHEA, TT et DHT chez les garçons et les filles dans une relation dose-réponse non monotone à l'âge de sept ans. Nous observons ces modifications hormonales avec le chlordécone mais les conséquences cliniques ne sont pas encore connues. Des études supplémentaires sont nécessaires pour explorer les mécanismes biologiques impliqués dans ces associations et, en parallèle, pour identifier si ces changements sont prédictifs de la survenue ultérieure d'une maladie, comme il est prévu dans l'étude « Timoun Puberté ». Cette étude a pour objectif d'évaluer l'impact des expositions prénatales, périnatales et postnatales à des polluants organochlorés, principalement le chlordécone, sur le développement de l'enfant à l'âge péri-pubertaire.

Via ce travail nous avons également pu observer des modifications du taux de chlordécone dans la population observée au cours de plusieurs années. Ce constat souligne l'importance de maintenir et renforcer les actions de prévention mises en place afin de protéger la mère pour ainsi protéger son bébé.

Références

Abdelrahaman, E. *et al.* (2005) ‘Racial difference in circulating sex hormone-binding globulin levels in prepubertal boys’, *Metabolism: Clinical and Experimental*, 54(1), pp. 91–96. doi: 10.1016/j.metabol.2004.07.018.

Abrams, S. A. *et al.* (2000) ‘Calcium Absorption , Bone Mass Accumulation , and Kinetics Increase during Early Pubertal Development in Girls *’, 85(5).

Adir, J., Caplan, Y. H. and Thompson, B. C. (1978) ‘Kepone® serum half-life in humans’, *Life Sciences*. Pergamon, 22(8), pp. 699–702. doi: 10.1016/0024-3205(78)90494-0.

AFSSA (2005) *Première évaluation de l'exposition alimentaire de la population martiniquaise au chlordecone: propositions de limites maximales provisoires de contamination dans les principaux aliments vecteurs.*

AFSSA (2007) *Actualisation de l'exposition alimentaire au chlordecone de la population antillaise. Évaluation de l'impact de mesures de maîtrise des risques. Document technique AQR/FH/2007-219.*

AFSSA (2008) *Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à la nécessité d'établir des recommandations particulières sur l'allaitement maternel au vu des bénéfices et des risques d'exposition au chlordécone pour les nourrissons martiniquais et.*
Available at: <https://www.anses.fr/fr/system/files/RCCP2007sa0350.pdf>.

Alabed Alibrahim, E. *et al.* (2020) ‘In vivo comparison of the proangiogenic properties of chlordecone and three of its dechlorinated derivatives formed by in situ chemical reduction’, *Environmental Science and Pollution Research*. Springer, 27(33), pp. 40953–40962. doi: 10.1007/s11356-019-04353-5.

Alberti, C. *et al.* (2011) ‘Serum concentrations of insulin-like growth factor (IGF)-1 and IGF binding protein-3 (IGFBP-3), IGF-1/IGFBP-3 ratio, and markers of bone turnover: Reference values for French children and adolescents and z-score comparability with other references’, *Clinical Chemistry*, 57(10), pp. 1424–1435. doi: 10.1373/clinchem.2011.169466.

Ankarberg-Lindgren, C., Dahlgren, J. and Andersson, M. X. (2018) ‘High-sensitivity quantification of serum androstenedione, testosterone, dihydrotestosterone, estrone and estradiol by gas chromatography–tandem mass spectrometry with sex- and puberty-specific reference intervals’, *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 183, pp. 116–124. doi: 10.1016/j.jsbmb.2018.06.005.

Arslanian, S., Suprasongsin, C. and Janosky, J. E. (1997) ‘Insulin Secretion and Sensitivity in Black Versus White Prepubertal Healthy Children’, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 82(6), pp. 1923–1927. doi: 10.1210/jc.82.6.1923.

ATSDR Agency for Toxic Substances and Disease Registry (2020) *Toxicological Profile for Mirex and Chlordecone, ATSDR’s Toxicological Profiles*. Atlanta, GA. doi: 10.1201/9781420061888_ch117.

AUDIPOG (2008) *French Population-Based Fetal Growth Charts*. Available at: <https://www.audipog.net/Courbes-morpho/> (Accessed: 20 September 2019).

Azziz, R. *et al.* (2004) ‘Early adrenarche in normal prepubertal girls: A prospective longitudinal study’, *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. De Gruyter, 17(9), pp. 1231–1237. doi: 10.1515/JPEM.2004.17.9.1231.

Bae, Y. J. *et al.* (2019) ‘Reference intervals of nine steroid hormones over the life-span analyzed by LC-MS/MS: Effect of age, gender, puberty, and oral contraceptives’, *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. Pergamon, 193, p. 105409. doi: 10.1016/j.jsbmb.2019.105409.

Barker, D. J. P. and Osmond, C. (1986) ‘Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales’, *The Lancet*. Elsevier, 327(8489), pp. 1077–1081. doi: 10.1016/S0140-6736(86)91340-1.

Beaugendre, J. *et al.* (2005) *Rapport d’information par la commission des affaires économiques, de l’environnement et du territoire sur l’utilisation du chlordécone et des autres pesticides dans l’agriculture martiniquaise et guadeloupéenne*. Paris.

Bedogni, G. *et al.* (2012) ‘Serum insulin-like growth factor-I (IGF-I) reference ranges for chemiluminescence assay in childhood and adolescence. Data from a population of in- and out-patients’, *Growth Hormone and IGF Research*. Churchill Livingstone, 22(3–4), pp. 134–138. doi: 10.1016/j.ghir.2012.04.005.

Benachour, N. *et al.* (2007) ‘Cytotoxic effects and aromatase inhibition by xenobiotic endocrine disrupters alone and in combination’, *Toxicology and Applied Pharmacology*. *Toxicol Appl Pharmacol*, 222(2), pp. 129–140. doi: 10.1016/j.taap.2007.03.033.

Bern, H. (1992) ‘Statement from the work session on chemically-induced alterations in sexual development: the wildlife/human connection.’, in Colborn, T. and Clement, C. (eds). Co., NJ, USA: Princeton Scientific Publishing, pp. 1–8. Available at: <http://www.ourstolenfuture.com/consensus/wingspread1.htm>.

Bernert, J. T. *et al.* (2007) ‘Calculation of serum “total lipid” concentrations for the adjustment of persistent organohalogen toxicant measurements in human samples.’, *Chemosphere*, 68(5), pp. 824–831.

Bidlingmaier, M. *et al.* (2014) ‘Reference intervals for insulin-like growth factor-1 (IGF-I) from birth to senescence: Results from a multicenter study using a new automated chemiluminescence IGF-I immunoassay conforming to recent international recommendations’, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. Oxford Academic,

99(5), pp. 1712–1721. doi: 10.1210/jc.2013-3059.

Blanke, R. V. *et al.* (1978) ‘Identification of a reduced form of chlordecone (Kepone®) in human stool’, *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 20(1), pp. 782–785. doi: 10.1007/BF01683600.

Blum, W. F. *et al.* (1997) ‘Plasma Leptin Levels in Healthy Children and Adolescents: Dependence on Body Mass Index, Body Fat Mass, Gender, Pubertal Stage, and Testosterone’, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. Oxford Academic, 82(9), pp. 2904–2910. doi: 10.1210/JCEM.82.9.4251.

Bocquené, G. and Franco, A. (2005) ‘Pesticide contamination of the coastline of Martinique’, *Marine Pollution Bulletin*. Mar Pollut Bull, 51(5–7), pp. 612–619. doi: 10.1016/j.marpolbul.2005.06.026.

Bolger, R. *et al.* (1998) ‘Rapid screening of environmental chemicals for estrogen receptor binding capacity’, *Environmental Health Perspectives*. Public Health Services, US Dept of Health and Human Services, 106(9), pp. 551–557. doi: 10.1289/ehp.98106551.

Boucher, O. *et al.* (2013) ‘Exposure to an organochlorine pesticide (chlordecone) and development of 18-month-old infants’, *NeuroToxicology*, 35(1), pp. 162–168. doi: 10.1016/j.neuro.2013.01.007.

Boylan, J. J., Egle, J. L. and Guzelian, P. S. (1978) ‘Cholestyramine: Use as a new therapeutic approach for chlordecone (kepone) poisoning’, *Science*, 199(4331), pp. 893–895. doi: 10.1126/science.74852.

Brureau, L. *et al.* (2020) ‘Endocrine disrupting-chemicals and biochemical recurrence of prostate cancer after prostatectomy: A cohort study in Guadeloupe (French West Indies)’, *International Journal of Cancer*. John Wiley & Sons, Ltd, 146(3), pp. 657–663. doi: 10.1002/ijc.32287.

- Bulger, W. H., Muccitelli, R. M. and Kupfer, D. (1979) 'Studies on the Estrogenic Activity of Chlordecone (Kepone) in the Rat: Effects on Uterine Estrogen Receptor', *Molecular Pharmacology*, 15(3), pp. 515 LP – 524. Available at: <http://molpharm.aspetjournals.org/content/15/3/515.abstract>.
- Bussières, L. *et al.* (2000) 'The use of insulin-like growth factor I reference values for the diagnosis of growth hormone deficiency in prepubertal children', *Clinical Endocrinology*, 52(6), pp. 735–739. doi: 10.1046/j.1365-2265.2000.00999.x.
- Cabidoche, Y. M. *et al.* (2009) 'Long-term pollution by chlordecone of tropical volcanic soils in the French West Indies: A simple leaching model accounts for current residue', *Environmental Pollution*. Elsevier Ltd, 157(5), pp. 1697–1705. doi: 10.1016/j.envpol.2008.12.015.
- Caldwell, V. and Loch-Caruso, R. (1992) 'Chlordecone rapidly and reversibly inhibits gap junctional communication in human embryonic palatal mesenchyme cells', *In vitro toxicology*, 5(2), pp. 113–122.
- Cannon, S. B. *et al.* (1978) 'Epidemic kepone poisoning in chemical workers.', *American journal of epidemiology*. United States, 107(6), pp. 529–537.
- Cannon, S. B. and Kimbrough, R. D. (1979) 'Short-term chlordecone toxicity in rats including effects on reproduction, pathological organ changes, and their reversibility', *Toxicology and Applied Pharmacology*. Academic Press, 47(3), pp. 469–476. doi: 10.1016/0041-008X(79)90517-9.
- Carpenter, H. M. and Curtis, L. R. (1991) 'Low dose chlordecone pretreatment altered cholesterol disposition without induction of cytochrome P-450', *Drug Metabolism and Disposition*, 19(3), pp. 673–678.
- Casazza, K. *et al.* (2008) 'Longitudinal analysis of the insulin-like growth factor system in

African-American and European American children and adolescents’, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 93(12), pp. 4917–4923. doi: 10.1210/jc.2008-0999.

Cavalier, N. (1980) *Contamination of fauna by organochlorine pesticides. In: Kermarrec A (Ed): Current level of the biological chain in Guadeloupe: pesticides and heavy metals 1979-1980.*

Chaler, E. A. *et al.* (2012) ‘Age-specific thyroid hormone and thyrotropin reference intervals for a pediatric and adolescent population’, *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. De Gruyter, 50(5), pp. 885–890. doi: 10.1515/cclm-2011-0495.

Chan, M. K. *et al.* (2009) ‘Canadian Laboratory Initiative on Pediatric Reference Interval Database (CALIPER): Pediatric reference intervals for an integrated clinical chemistry and immunoassay analyzer, Abbott ARCHITECT ci8200’, *Clinical Biochemistry*. Elsevier, 42(9), pp. 885–891. doi: 10.1016/J.CLINBIOCHEM.2009.01.014.

Chen, P. H. *et al.* (1985) ‘Effect of chlordecone (Kepone) on the rat brain concentration of 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol: Evidence for a possible involvement of the norepinephrine system in chlordecone-induced tremor’, *Toxicology and Applied Pharmacology*. Academic Press, 77(1), pp. 158–164. doi: 10.1016/0041-008X(85)90276-5.

Chernoff, N. *et al.* (1979) ‘Fetotoxicity and cataractogenicity of mirex in rats and mice with notes on Kepone’, *Environmental Research*. Academic Press, 18(2), pp. 257–269. doi: 10.1016/0013-9351(79)90102-6.

Chernoff, N. and Rogers, E. H. (1976) ‘Fetal toxicity of Kepone in rats and mice’, *Toxicology and Applied Pharmacology*. Academic Press, 38(1), pp. 189–194. doi: 10.1016/0041-008X(76)90172-1.

Chwalisz, K. (1994) ‘The use of progesterone antagonists for cervical ripening and as an adjunct to labour and delivery’, *Human Reproduction*. Oxford Academic, 9(suppl_1), pp.

131–161. doi: 10.1093/humrep/9.suppl_1.131.

Chwalisz, K. and Garfield, R. E. (1994) ‘Antiprogestins in the Induction of Labor’, *Annals of the New York Academy of Sciences*. Ann N Y Acad Sci, 734(1), pp. 387–413. doi: 10.1111/j.1749-6632.1994.tb21770.x.

Cioffi, M. *et al.* (2001) ‘Serum concentration of free T3, free T4 and TSH in healthy children’, *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. De Gruyter, 14(9), pp. 1635–1639. doi: 10.1515/jpem.2001.14.9.1635.

Clere, N. *et al.* (2012) ‘Estrogen receptor alpha as a key target of organochlorines to promote angiogenesis’, *Angiogenesis*. Springer, 15(4), pp. 745–760. doi: 10.1007/s10456-012-9288-7.

Cohn, W. J. *et al.* (1978) ‘Treatment of Chlordecone (Kepone) Toxicity with Cholestyramine’, *New England Journal of Medicine*. Massachusetts Medical Society, 298(5), pp. 243–248. doi: 10.1056/NEJM197802022980504.

Cook, L. L. *et al.* (1987) ‘Chlordecone-induced effects on thermoregulatory processes in the rat’, *Toxicology and Applied Pharmacology*. Academic Press, 90(1), pp. 126–134. doi: 10.1016/0041-008X(87)90313-9.

Cook, L. L., Edens, F. W. and Tilson, H. A. (1988a) ‘Pharmacological evaluation of central adrenergic involvement in chlordecone-induced hypothermia’, *Neuropharmacology*. Pergamon, 27(9), pp. 881–887. doi: 10.1016/0028-3908(88)90114-1.

Cook, L. L., Edens, F. W. and Tilson, H. A. (1988b) ‘Possible brainstem involvement in the modification of thermoregulatory processes by chlordecone in rats’, *Neuropharmacology*. Pergamon, 27(9), pp. 871–879. doi: 10.1016/0028-3908(88)90113-X.

Cooper, J. R., Vodienik, M. J. and Gordon, J. H. (1985) ‘Effects of perinatal Kepone® exposure on sexual differentiation of the rat brain’, *NeuroToxicology*, 6(1), pp. 183–190. Available at: <https://europepmc.org/article/med/2581194> (Accessed: 16 October 2021).

Cordier, S. *et al.* (2015) ‘Perinatal exposure to chlordecone, thyroid hormone status and neurodevelopment in infants: The Timoun cohort study in Guadeloupe (French West Indies)’, *Environmental Research*, 138, pp. 271–278.

Cordier, S. *et al.* (2020) ‘Prenatal and childhood exposure to chlordecone and sex-typed toy preference of 7-year-old Guadeloupean children’, *Environmental Science and Pollution Research*, 27(33), pp. 40971–40979. doi: 10.1007/s11356-019-05686-x.

Costet, N. *et al.* (2015) ‘Perinatal exposure to chlordecone and infant growth’, *Environmental Research*, 142, pp. 123–134. doi: 10.1016/j.envres.2015.06.023.

Curtis, L. and Mehendale, H. M. (1980) ‘Specificity of chlordecone-induced potentiation of carbon tetrachloride hepatotoxicity’, *Drug Metabolism and Disposition*, 8(1), pp. 23–27.

Curtis, L. R., Williams, W. L. and Mehendale, H. M. (1979) ‘Potentiation of the hepatotoxicity of carbon tetrachloride following preexposure to chlordecone (Kepone) in the male rat’, *Toxicology and Applied Pharmacology*. Academic Press, 51(2), pp. 283–293. doi: 10.1016/0041-008X(79)90471-X.

DAAF Guadeloupe (2018a) *Résultats des plans de surveillance et de contrôle de la chlordécone dans les denrées alimentaires en 2017*. Guadeloupe. Available at: https://daaf.guadeloupe.agriculture.gouv.fr/IMG/pdf/180626_DAAF-DIECCTE-971_Bilan-PSPC-2017_cle89d1f6.pdf.

DAAF Guadeloupe (2018b) *Résultats détaillés des plans de surveillance et de contrôle des produits de la pêche côtière réalisés en Guadeloupe au stade de la commercialisation en 2017*. Guadeloupe. Available at: https://daaf.guadeloupe.agriculture.gouv.fr/IMG/pdf/180601_DAAF971_Resultats-PSPC-peche-2017_cle06723a.pdf.

DAAF Guadeloupe (2019) *Résultats des plans de surveillance et de contrôle de la*

chlordécone dans les denrées alimentaires en 2018. Guadeloupe. Available at:

https://daaf.guadeloupe.agriculture.gouv.fr/IMG/pdf/190118_DAAF-DIECCTE_Bilan-PSPC-2018-vf-3_cle094268.pdf.

DAAF Martinique (2018) *Cultures sensibles au chlordercone et niveau de contamination des sols*. Martinique. Available at:

https://daaf.martinique.agriculture.gouv.fr/IMG/png/Cultures_sensibles_au_chlordecone_et_niveau_de_contamination_des_sols_cle87f635.png.

Dallaire, R. *et al.* (2012) ‘Cognitive, visual, and motor development of 7-month-old Guadeloupean infants exposed to chlordecone’, *Environmental Research*, 118, pp. 79–85. doi: 10.1016/j.envres.2012.07.006.

Das, S. K. *et al.* (1997) ‘Estrogenic responses in estrogen receptor- α deficient mice reveal a distinct estrogen signaling pathway’, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. National Academy of Sciences, 94(24), pp. 12786–12791. doi: 10.1073/pnas.94.24.12786.

Das, S. K. *et al.* (1998) ‘Differential spatiotemporal regulation of lactoferrin and progesterone receptor genes in the mouse uterus by primary estrogen, catechol estrogen, and xenoestrogen’, *Endocrinology*. *Endocrinology*, 139(6), pp. 2905–2915. doi: 10.1210/endo.139.6.6051.

Das, S. and Thomas, P. (1999) ‘Pesticides interfere with the nongenomic action of a progestogen on meiotic maturation by binding to its plasma membrane receptor on fish oocytes’, *Endocrinology*. *Endocrinology*, 140(4), pp. 1953–1956. doi: 10.1210/endo.140.4.6781.

Debier, C., Pomeroy, P. and Dupont, C. (2003) ‘Quantitative dynamics of PCB transfer from mother to pup during lactation in UK grey seals *Halichoerus grypus*.’, *Mar Ecol Prog Ser*, 247, pp. 237–248.

Deloumeaux, J. *et al.* (2017) ‘Prostate cancer clinical presentation, incidence, mortality and survival in Guadeloupe over the period 2008–2013 from a population-based cancer registry’, *Cancer Causes and Control*. Springer, 28(11), pp. 1265–1273. doi: 10.1007/s10552-017-0962-3.

Dereumeaux, C. *et al.* (2018) *Imprégnation de la population antillaise par la chlordécone et certains composés organochlorés en 2013/2014. Étude Kannari*. Saint-Maurice.

Dereumeaux, C. *et al.* (2020) ‘Chlordecone and organochlorine compound levels in the French West Indies population in 2013–2014’, *Environmental Science and Pollution Research*. Environ Sci Pollut Res Int, 27(33), pp. 41033–41045. doi: 10.1007/s11356-019-07181-9.

Desaiah, D. (1980) ‘Comparative effects of chlordecone and mirex on rat cardiac ATPases and binding of 3H-catecholamines’, *Journal of Environmental Pathology and Toxicology*, 4(1), pp. 237–248. Available at: <https://europepmc.org/article/med/6160190> (Accessed: 16 October 2021).

Desaiah, D. *et al.* (1980) ‘Inhibition of mouse brain synaptosomal ATPases and ouabain binding by chlordecone’, *Toxicology Letters*. Elsevier, 6(4–5), pp. 275–285. doi: 10.1016/0378-4274(80)90132-0.

Desaiah, D. (1981) ‘Interaction of chlordecone with biological membranes’, *Journal of Toxicology and Environmental Health*. Taylor & Francis Group, 8(5–6), pp. 719–730. doi: 10.1080/15287398109530108.

Desaiah, D. (1982) ‘Biochemical mechanisms of chlordecone neurotoxicity: A review’, *NeuroToxicology*, 3(2), pp. 103–110. Available at: <https://europepmc.org/article/med/6186954> (Accessed: 16 October 2021).

Desaiah, D., Ho, I. K. and Mehendale, H. M. (1977) ‘Inhibition of mitochondrial Mg²⁺

ATPase activity in isolated perfused rat liver by kepone', *Biochemical Pharmacology*.

Elsevier, 26(12), pp. 1155–1159. doi: 10.1016/0006-2952(77)90061-2.

Desaiah, D. and Koch, R. B. (1975) 'Inhibition of ATPases activity in channel catfish brain by kepone and its reduction product', *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*.

Springer, 13(2), pp. 153–158. doi: 10.1007/BF01721729.

Desquilbet, L. and Mariotti, F. (2010) 'Dose-response analyses using restricted cubic spline functions in public health research', *Statistics in Medicine*. Stat Med, 29(9), pp. 1037–1057.

doi: 10.1002/sim.3841.

DIREN (2001) *Le suivi de la contamination des rivières de la Martinique par les produits phytosanitaires. Bilan à l'issue des trois premières campagnes de mesure*. Fort-de-France, Martinique.

Djemli, A. *et al.* (2004) 'Reference intervals for free thyroxine, total triiodothyronine, thyrotropin and thyroglobulin for Quebec newborns, children and teenagers', *Clinical Biochemistry*. Elsevier, 37(4), pp. 328–330. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2003.12.006.

Dorn, L. D. *et al.* (2006) 'Defining the boundaries of early adolescence: A user's guide to assessing pubertal status and pubertal timing in research with adolescents', *Applied Developmental Science*.

Lawrence Erlbaum Associates, Inc., 10(1), pp. 30–56. doi:

10.1207/s1532480xads1001_3.

DSDS (2001) *Pesticides et alimentation en eau potable en Martinique. Etat des lieux et position sanitaire*. Fort-de-France, Martinique.

Duarte-Guterman, P., Navarro-Martín, L. and Trudeau, V. L. (2014) 'Mechanisms of crosstalk between endocrine systems: Regulation of sex steroid hormone synthesis and action by thyroid hormones', *General and Comparative Endocrinology*. Academic Press, 203, pp.

69–85. doi: 10.1016/j.ygcen.2014.03.015.

Dubuisson, C. *et al.* (2007) 'Impact of subsistence production on the management options to reduce the food exposure of the Martinican population to Chlordecone', *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. *Regul Toxicol Pharmacol*, 49(1), pp. 5–16. doi: 10.1016/j.yrtph.2007.04.008.

Duittoz, A. *et al.* (2021) 'Gonadotrophin-releasing hormone and kisspeptin: It takes two to tango', *Journal of Neuroendocrinology*. John Wiley & Sons, Ltd, p. e13037. doi: 10.1111/jne.13037.

Eckols, K., Williams, J. and Uphouse, L. (1989) 'Effects of chlordecone on progesterone receptors in immature and adult rats', *Toxicology and Applied Pharmacology*, 100(3), pp. 506–516. doi: 10.1016/0041-008X(89)90298-6.

Egle, J. L. *et al.* (1978) 'Distribution and excretion of chlordecone (kepone) in the rat', *Drug Metabolism and Disposition*, 6(1), pp. 91–95.

Ellem, S. J. and Risbridger, G. P. (2009) 'The dual, opposing roles of estrogen in the prostate', in *Annals of the New York Academy of Sciences*. John Wiley & Sons, Ltd, pp. 174–186. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.04360.x.

Elmlinger, M. W. *et al.* (2001) 'Reference intervals from birth to adulthood for serum thyroxine (T4), triiodothyronine (T3), free T3, free T4, thyroxine binding globulin (TBG) and thyrotropin (TSH)', *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 39(10), pp. 973–979. doi: 10.1515/CCLM.2001.158.

Elmlinger, M. W., Kühnel, W. and Ranke, M. B. (2002) 'Reference ranges for serum concentrations of lutropin (LH), follitropin (FSH), estradiol (E2), prolactin, progesterone, sex hormone-binding globulin (SHBG), dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS), cortisol and ferritin in neonates, children and young adult', *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 40(11), pp. 1151–1160. doi: 10.1515/CCLM.2002.202.

Emeville, E. *et al.* (2013) ‘Persistent Organochlorine Pollutants with Endocrine Activity and Blood Steroid Hormone Levels in Middle-Aged Men’, *PLoS ONE*, 8(6). doi: 10.1371/journal.pone.0066460.

Emeville, E. *et al.* (2015) ‘Associations of plasma concentrations of dichlorodiphenyldichloroethylene and polychlorinated biphenyls with prostate cancer: A case–control study in Guadeloupe (French West Indies)’, *Environmental Health Perspectives*. Environ Health Perspect, 123(4), pp. 317–323. doi: 10.1289/ehp.1408407.

Enmark, E. *et al.* (1997) ‘Human estrogen receptor β -gene structure, chromosomal localization, and expression pattern’, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. Oxford Academic, 82(12), pp. 4258–4265. doi: 10.1210/jcem.82.12.4470.

EPA (1976) *Kepona: Position Document 1 [OP-66019]*. Available at: [https://nepis.epa.gov/Exe/ZyNET.exe/9100CPIC.txt?ZyActionD=ZyDocument&Client=EPA&Index=2016 Thru 2020%257C2011 Thru 2015%257C2000 Thru 2005%257C2006 Thru 2010%257C Prior to 1976%257C1976 Thru 1980%257C1981 Thru 1985%257C1986 Thru 1990%257C1991 Thru 1994%257C1995 Thru 1999%257](https://nepis.epa.gov/Exe/ZyNET.exe/9100CPIC.txt?ZyActionD=ZyDocument&Client=EPA&Index=2016%20Thru%2020%257C2011%20Thru%2015%257C2000%20Thru%2005%257C2006%20Thru%2010%257C%20Prior%20to%201976%257C1976%20Thru%201980%257C1981%20Thru%201985%257C1986%20Thru%201990%257C1991%20Thru%201994%257C1995%20Thru%201999%257) (Accessed: 16 October 2021).

Epstein, S. S. (1978) ‘Kepona-Hazard evaluation’, *Science of The Total Environment*. Elsevier, 9(1), pp. 1–62. doi: 10.1016/0048-9697(78)90002-5.

Erhardt, E. *et al.* (2014) ‘Reference values for leptin and adiponectin in children below the age of 10 based on the IDEFICS cohort’, *International Journal of Obesity*. Nature Publishing Group, 38(2), pp. S32–S38. doi: 10.1038/ijo.2014.133.

Eroschenko, V. P. (1978) ‘Alterations in the testes of the Japanese quail during and after the ingestion of the insecticide Kepona’, *Toxicology and Applied Pharmacology*. Academic Press, 43(3), pp. 535–545. doi: 10.1016/S0041-008X(78)80013-1.

Eroschenko, V. P. (1981) ‘Estrogenic activity of the insecticide chlordecone in the

reproductive tract of birds and mammals’, *Journal of Toxicology and Environmental Health*. *J Toxicol Environ Health*, pp. 731–742. doi: 10.1080/15287398109530109.

Eroschenko, V. P. and Hackmann, N. L. (1981) ‘Continuous ingestion of different chlordecone (Kepone) concentrations and changes in quail reproduction’, *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 8(4), pp. 659–665. doi: 10.1080/15287398109530100.

Eroschenko, V. P. and Palmiter, R. D. (1980) ‘Estrogenicity of kepone in birds and mammals. In Estrogens in the Environment’, *Elsevier/North Holland*, 305–24, p. 427.

Eroschenko, V. P. and Place, T. A. (1977) ‘Prolonged effects of kepone on strength and thickness of eggshells from Japanese quail fed different calcium level diets’, *Environmental Pollution (1970)*. Elsevier, 13(4), pp. 255–264. doi: 10.1016/0013-9327(77)90044-1.

Eroschenko, V. P. and Wilson, W. O. (1974) ‘Photoperiods and age as factors modifying the effects of Kepone in Japanese quail’, *Toxicology and Applied Pharmacology*. Academic Press, 29(3), pp. 329–339. doi: 10.1016/0041-008X(74)90105-7.

Eroschenko, V. P. and Wilson, W. O. (1975) ‘Cellular changes in the gonads, livers and adrenal glands of Japanese quail as affected by the insecticide Kepone’, *Toxicology and Applied Pharmacology*. Academic Press, 31(3), pp. 491–504. doi: 10.1016/0041-008X(75)90273-2.

Fagan, J. F. and Singer, L. T. (1983) ‘Infant recognition memory as a measure of intelligence’, *Advances in Infancy Research*, 2(January 1983), pp. 31–78. Available at: <https://psycnet.apa.org/record/1985-06293-001> (Accessed: 10 October 2021).

Fagin, D. (2012) ‘Toxicology: The learning curve’, *Nature*, 490(7421), pp. 462–465. doi: 10.1038/490462a.

Falkenstein, E. *et al.* (1996) ‘Full-Length cDNA Sequence of a Progesterone Membrane-Binding Protein from Porcine Vascular Smooth Muscle Cells’, *Biochemical and Biophysical*

Research Communications. Academic Press, 229(1), pp. 86–89. doi:

10.1006/BBRC.1996.1761.

Fariss, M. W. *et al.* (1980) ‘Demonstration of major metabolic pathways for chlordecone (kepone) in humans’, *Drug Metabolism and Disposition*, 8(6), pp. 434–438.

Faroon, O. *et al.* (1995) ‘Atsdr Evaluation of Health Effects of Chemicals’, *Toxicology and Industrial Health*, 11(6), pp. 1–195. doi: 10.1177/074823379501100601.

Fintz, M. (2011) *L’authorisation du chlordécone en France, 1968-1981 : Eléments historiques sur l’arrivée du chlordécone en France*. AFSSET. Available at: <https://hal-anses.archives-ouvertes.fr/hal-00584031/document>.

Gellert, R. J. (1978) ‘Kepone, mirex, dieldrin, and aldrin: Estrogenic activity and the induction of persistent vaginal estrus and anovulation in rats following neonatal treatment’, *Environmental Research*. Academic Press, 16(1–3), pp. 131–138. doi: 10.1016/0013-9351(78)90150-0.

Gellert, R. J. and Wilson, C. (1979) ‘Reproductive function in rats exposed prenatally to pesticides and polychlorinated biphenyls (PCB)’, *Environmental Research*. Academic Press, 18(2), pp. 437–443. doi: 10.1016/0013-9351(79)90119-1.

Gely-Pernot, A. *et al.* (2018) ‘Gestational exposure to chlordecone promotes transgenerational changes in the murine reproductive system of males’, *Scientific Reports*. Nature Publishing Group, 8(1), pp. 1–18. doi: 10.1038/s41598-018-28670-w.

Gildersleeve, R. P. *et al.* (1987) ‘Direct administration of chlordecone into Japanese quail eggs has persistent effects on conditioned behavior of adults’, *NeuroToxicology*, 8(2), pp. 269–279. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2439960/> (Accessed: 10 October 2021).

Girgis, R. *et al.* (2000) ‘Ethnic differences in androgens, IGF-I and body fat in healthy

prepubertal girls.’, *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM*. Germany, 13(5), pp. 497–503.

Giton, F. *et al.* (2011) ‘Serum sex steroids measured in middle-aged European and African-Caribbean men by gas chromatography-mass spectrometry’, *European Journal of Endocrinology*, 165(6), pp. 917–924. doi: 10.1530/EJE-11-0551.

Glynn, A. W. *et al.* (2000) ‘Serum concentrations of organochlorines in men: A search for markers of exposure’, *Science of the Total Environment*, 263(1–3), pp. 197–208. doi: 10.1016/S0048-9697(00)00703-8.

Good, E. E., Ware, G. W. and Miller, D. F. (1965) ‘Effects of insecticides on reproduction in the laboratory mouse. I. Kepone.’, *Journal of economic entomology*. Oxford Academic, 58(4), pp. 754–757. doi: 10.1093/jee/58.4.754.

Guldner, L. *et al.* (2010) ‘Pesticide exposure of pregnant women in Guadeloupe: ability of a food frequency questionnaire to estimate blood concentration of chlordecone.’, *Environmental Research*, 110(2), pp. 146–151.

Gunapalasingham, G. *et al.* (2019) ‘Reference values for fasting serum concentrations of thyroid-stimulating hormone and thyroid hormones in healthy Danish/North-European white children and adolescents’, *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. Taylor & Francis, 79(1–2), pp. 129–135. doi: 10.1080/00365513.2019.1581945.

Guo, J. Y. *et al.* (2021) ‘Comparison of the difference in serum insulin growth factor-1 levels between chronological age and bone age among children’, *Clinical Biochemistry*. Elsevier, 96, pp. 63–70. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2021.07.008.

Güven, B. *et al.* (2013) ‘Reference values for serum levels of insulin-like growth factor 1 (IGF-1) and IGF-binding protein 3 (IGFBP-3) in the West Black Sea region of Turkey’, *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. Scand J Clin Lab Invest,

73(2), pp. 135–140. doi: 10.3109/00365513.2012.755739.

Guzelian, P. S. *et al.* (1980) ‘Liver structure and function in patients poisoned with chlordecone (kepone)’, *Gastroenterology*. W.B. Saunders, 78(2), pp. 206–213. doi: 10.1016/0016-5085(80)90566-1.

Guzelian, P. S. (1982) ‘Comparative toxicology of chlordecone (Kepone) in humans and experimental animals.’, *Annual review of pharmacology and toxicology*. Annual Reviews 4139 El Camino Way, P.O. Box 10139, Palo Alto, CA 94303-0139, USA, 22, pp. 89–113. doi: 10.1146/annurev.pa.22.040182.000513.

Guzelian, P. S. (1992) ‘The clinical toxicology of chlordecone as an example of toxicological risk assessment for man’, *Toxicology Letters*. Elsevier, 64–65(C), pp. 589–596. doi: 10.1016/0378-4274(92)90236-D.

Hammond, B. *et al.* (1979) ‘Estrogenic activity of the insecticide chlordecone (Kepone) and interaction with uterine estrogen receptors.’, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 76(12), pp. 6641–5. doi: 10.1073/pnas.76.12.6641.

Havelock, J. C., Auchus, R. J. and Rainey, W. E. (2004) ‘The rise in adrenal androgen biosynthesis: Adrenarche’, *Seminars in Reproductive Medicine*. Copyright © 2004 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, USA., 22(4), pp. 337–347. doi: 10.1055/s-2004-861550.

Hervé, D. *et al.* (2016) ‘Prenatal exposure to chlordecone, gestational weight gain, and birth weight in a Guadeloupean birth cohort’, *Environmental Research*, 151, pp. 436–444. doi: 10.1016/j.envres.2016.08.004.

Higgins, P. B. *et al.* (2005) ‘Early ethnic difference in insulin-like growth factor-1 is associated with African genetic admixture’, *Pediatric Research*, 58(5), pp. 850–854. doi: 10.1203/01.PDR.0000182583.92130.08.

- Hong, J. S. and Ali, S. F. (1982) 'Chlordecone (Kepone®) exposure in the neonate selectively alters brain and pituitary endorphin levels in prepuberal and adult rats', *NeuroToxicology*, 3(2), pp. 111–117. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6186955/> (Accessed: 10 October 2021).
- Hornung, R. W. and Reed, L. D. (1990) 'Estimation of Average Concentration in the Presence of Nondetectable Values', *Applied Occupational and Environmental Hygiene*. Taylor & Francis, 5(1), pp. 46–51. doi: 10.1080/1047322X.1990.10389587.
- Houston, T. E. *et al.* (1981) 'Chlordecone alcohol formation in the mongolian gerbil (*Meriones unguiculatus*): A model for human metabolism of chlordecone (kepone)', *Toxicological Sciences*. Oxford Academic, 1(3), pp. 293–298. doi: 10.1093/toxsci/1.3.293-d.
- Hsu, Y. N. *et al.* (1986) 'Effect of chlordecone exposure on thermoregulation in the rat', *Pharmacology*. Karger Publishers, 32(5), pp. 292–300. doi: 10.1159/000138182.
- Huang, T. P., Ho, I. K. and Mehendale, H. M. (1981) 'Assessment of neurotoxicity induced by oral administration of chlordecone (Kepone) in the mouse', *NeuroToxicology*, 2(1), pp. 113–124. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15622730/> (Accessed: 10 October 2021).
- Huber, J. J. (1965) 'Some physiological effects of the insecticide Kepone in the laboratory mouse', *Toxicology and Applied Pharmacology*. Academic Press, 7(4), pp. 516–524. doi: 10.1016/0041-008X(65)90036-0.
- Hübner, U. *et al.* (2002) 'Continuous age-dependent reference ranges for thyroid hormones in neonates, infants, children and adolescents established using the ADVIA® centaur™ analyzer', *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. De Gruyter, 40(10), pp. 1040–1047. doi: 10.1515/CCLM.2002.182.
- Hui, S. L. *et al.* (2003) 'Difference in bone mass between black and white American children:

Attributable to body build, sex hormone levels, or bone turnover?', *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 88(2), pp. 642–649. doi: 10.1210/jc.2002-020653.

Hutson, J. M. *et al.* (2010) 'Cryptorchidism', *Seminars in Pediatric Surgery*. W.B. Saunders, 19(3), pp. 215–224. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2010.04.001.

Hyun, S. E. *et al.* (2012) 'Reference values for serum levels of insulin-like growth factor-I and insulin-like growth factor binding protein-3 in Korean children and adolescents', *Clinical Biochemistry*. Elsevier, 45(1–2), pp. 16–21. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2011.10.003.

IARC Working Group on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans: Some Halogenated Hydrocarbons. and International Agency for Research on Cancer. (1979) 'Some halogenated hydrocarbons.', *IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans*. International Agency for Research on Cancer, 20, pp. 1–609. doi: 10.1016/0143-1471(82)90176-3.

Inra (2017) *Contamination des bassins versants de la Guadeloupe continentale par la chlordécone*. Available at:

https://daaf.guadeloupe.agriculture.gouv.fr/IMG/pdf/Projet_ChIEauTerre_-_Rapport_Final_2017_cle8e6961.pdf.

INSEE (2017) *INSEE Analyses Guadeloupe*. Guadeloupe. Available at:

<https://www.insee.fr/fr/statistiques/2864718>.

INSEE (2018) *Populations légales des collectivités d'outre-mer en 2018*. Available at:

<https://www.insee.fr/fr/statistiques/4989739?sommaire=4989761>.

INSEE (2020) *Insee Flash Martinique no 143*. Fort-de-France, Martinique. Available at:

<https://www.insee.fr/fr/statistiques/5005738#documentation>.

INSEE (2021) *De moins en moins de jeunes - Insee Flash Guadeloupe - 144, INSEE Flash Guadeloupe*. Available at: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/5012441> (Accessed: 2 October

2021).

Inserm (2021) *Pesticides et effets sur la santé: Nouvelles données. Collection Expertise collective*. Montrouge: EDP Sciences. Available at: <https://www.inserm.fr/wp-content/uploads/2021-07/inserm-expertisecollective-pesticides2021-rapportcomplet-0.pdf>.

Istvan, M. *et al.* (2019) 'Landfills and preterm birth in the Guadeloupe archipelago (French West Indies): A spatial cluster analysis', *Tropical Medicine and Health*. BioMed Central, 47(1), pp. 1–5. doi: 10.1186/s41182-018-0130-9.

Iwaku, K. *et al.* (2013) 'Determination of pediatric reference levels of FT3, FT4 and TSH measured with ECLusys kits', *Endocrine Journal*. The Japan Endocrine Society, 60(6), pp. 799–804. doi: 10.1507/endocrj.EJ12-0390.

Jameson, L. and De Groot, L. (2015) *Endocrinology: Adult and Pediatric, 2-Volume Set - 7th Edition*. Elsevier.

Jaquet, D. *et al.* (1999) 'High Serum Leptin Concentrations during Catch-Up Growth of Children Born with Intrauterine Growth Retardation¹', *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. Oxford Academic, 84(6), pp. 1949–1953. doi: 10.1210/jcem.84.6.5744.

Jin, Y., Hein, M. and Hines, C. J. D. J. A. (2011) 'Analysis of lognormally distributed exposure data with repeated measures and values below the limit of detection using SAS', *Annals of Occupational Hygiene*, 55(1), pp. 97–112. doi: 10.1093/annhyg/meq061.

Jinna, R. R., Uzodinma, J. E. and Desaiyah, D. (1989) 'Age-related changes in rat brain atpases during treatment with chlordecone', *Journal of Toxicology and Environmental Health*. J Toxicol Environ Health, 27(2), pp. 199–208. doi: 10.1080/15287398909531291.

Joly, P.-B. (2010) 'La saga du chlordécone aux Antilles françaises Reconstruction chronologique 1968-2008 1'.

- Jordan, J. E. *et al.* (1981) 'Acute chlordecone toxicity in rats: A relationship between tremor and ATPase activities', *NeuroToxicology*, 2(2), pp. 355–364. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6172757/> (Accessed: 10 October 2021).
- Kadhel, P. (2008) *Pesticides aux Antilles. Impact sur la reproduction*. Université des Antilles et de la Guyane.
- Kadhel, P. *et al.* (2014) 'Chlordecone Exposure, length of gestation, and risk of preterm birth', *American Journal of Epidemiology*.
- Kahapola-Arachchige, K. M. *et al.* (2012) 'Age-specific TSH reference ranges have minimal impact on the diagnosis of thyroid dysfunction', *Clinical Endocrinology*. John Wiley & Sons, Ltd, 77(5), pp. 773–779. doi: 10.1111/j.1365-2265.2012.04463.x.
- Kapelari, K. *et al.* (2008) 'Pediatric reference intervals for thyroid hormone levels from birth to adulthood: A retrospective study', *BMC Endocrine Disorders*, 8, pp. 1–10. doi: 10.1186/1472-6823-8-15.
- Karlberg, J. (1990) 'The infancy - Childhood growth spurt', *Acta Paediatrica Scandinavica, Supplement*. John Wiley & Sons, Ltd, 79(367), pp. 111–118. doi: 10.1111/j.1651-2227.1990.tb11645.x.
- Kavlock, R. J. *et al.* (1980) 'Comparative tissue distribution of mirex and chlordecone in fetal and neonatal rats', *Pesticide Biochemistry and Physiology*. Academic Press, 14(3), pp. 227–235. doi: 10.1016/0048-3575(80)90029-2.
- Kelce, W. R. *et al.* (1995) 'Persistent DDT metabolite p,p'-DDE is a potent androgen receptor antagonist', *Nature*. Nature Publishing Group, 375(6532), pp. 581–585. doi: 10.1038/375581a0.
- Kitchin, K. T. and Brown, J. L. (1989) 'Biochemical studies of promoters of carcinogenesis in rat liver', *Teratogenesis, Carcinogenesis, and Mutagenesis*. John Wiley & Sons, Ltd, 9(5), pp.

273–285. doi: 10.1002/tcm.1770090503.

Klingensmith, J. S. and Mehendale, H. M. (1982) ‘Chlordecone-induced fat depletion in the male rat’, *Journal of Toxicology and Environmental Health*. Taylor & Francis Group, 10(1), pp. 111–119. doi: 10.1080/15287398209530236.

Kocarek, T. A., Schuetz, E. G. and Guzelian, P. S. (1994) ‘Regulation of cytochrome P450 2B1/2 mRNAs by Kepone® (chlordecone) and potent estrogens in primary cultures of adult rat hepatocytes on Matrigel’, *Toxicology Letters*. Elsevier, 71(2), pp. 183–196. doi: 10.1016/0378-4274(94)90179-1.

Kocarek, T., Schuetz, E. and Guzelian, P. (1991) ‘Selective induction of cytochrome P450e by kepone (chlordecone) in primary cultures of adult rat hepatocytes’, *Molecular Human Reproduction*, 40, pp. 203–210. Available at: <https://molpharm.aspetjournals.org/content/40/2/203.short> (Accessed: 16 October 2021).

Kuiper, G. G. J. M. *et al.* (1998) ‘Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor β ’, *Endocrinology*. Endocrinology, 139(10), pp. 4252–4263. doi: 10.1210/endo.139.10.6216.

Kulasingam, V. *et al.* (2010) ‘Pediatric reference intervals for 28 chemistries and immunoassays on the Roche cobas® 6000 analyzer—A CALIPER pilot study’, *Clinical Biochemistry*. Elsevier, 43(13–14), pp. 1045–1050. doi: 10.1016/J.CLINBIOCHEM.2010.05.008.

Kume, T. *et al.* (1999) ‘Characterization of a novel variant (S145C/L311V) of 3 α -hydroxysteroid/dihydrodiol dehydrogenase in human liver’, *Pharmacogenetics*. Lippincott Williams and Wilkins, 9(6), pp. 763–771. doi: 10.1097/00008571-199912000-00011.

Kushnir, M. M. *et al.* (2010) ‘Liquid chromatography-tandem mass spectrometry assay for androstenedione, dehydroepiandrosterone, and testosterone with pediatric and adult reference

intervals', *Clinical Chemistry*. Oxford Academic, 56(7), pp. 1138–1147. doi: 10.1373/clinchem.2010.143222.

La'ulu, S. L., Rasmussen, K. J. and Straseski, J. A. (2016) 'Pediatric reference intervals for free thyroxine and free triiodothyronine by equilibrium dialysis-liquid chromatography-tandem mass spectrometry', *JCRPE Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*. Galenos Yayinevi, 8(1), pp. 26–31. doi: 10.4274/jcrpe.2152.

Laessig, S. A. *et al.* (2007) 'Effects of prenatal chlordecone on sexually differentiated behavior in adult rats.', *Neurotoxicology and teratology*. United States, 29(2), pp. 255–263. doi: 10.1016/j.ntt.2006.10.003.

Lagarde, F. *et al.* (2015) 'Non-monotonic dose-response relationships and endocrine disruptors: a qualitative method of assessment.', *Environmental health : a global access science source*, 14(1), p. 13. doi: 10.1186/1476-069X-14-13.

Larson, P. S. *et al.* (1979) 'Acute, subchronic, and chronic toxicity of chlordecone', *Toxicology and Applied Pharmacology*. Academic Press, 48(1), pp. 29–41. doi: 10.1016/S0041-008X(79)80005-8.

Lashansky, G. *et al.* (1991) 'Normative data for adrenal steroidogenesis in a healthy pediatric population: Age- and sex-related changes after adrenocorticotropin stimulation', *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. Oxford Academic, 73(3), pp. 674–686. doi: 10.1210/jcem-73-3-674.

Lee, J. *et al.* (2008) 'Chlordecone, a mixed pregnane X receptor (PXR) and estrogen receptor alpha (ER α) agonist, alters cholesterol homeostasis and lipoprotein metabolism in C57BL/6 mice', *Toxicology and Applied Pharmacology*. Toxicol Appl Pharmacol, 233(2), pp. 193–202. doi: 10.1016/j.taap.2008.08.011.

Lee, P. A. and Witchel, S. F. (1997) 'The influence of estrogen on growth', *Current Opinion*

in Pediatrics. *Curr Opin Pediatr*, pp. 431–436. doi: 10.1097/00008480-199708000-00020.

Legoff, L. *et al.* (2019) ‘Ovarian dysfunction following prenatal exposure to an insecticide, chlordecone, associates with altered epigenetic features’, *Epigenetics and Chromatin*. *BioMed Central*, 12(1), pp. 1–21. doi: 10.1186/s13072-019-0276-7.

Legoff, L. *et al.* (2021) ‘Developmental exposure to chlordecone induces transgenerational effects in somatic prostate tissue which are associated with epigenetic histone trimethylation changes’, *Environment International*. Pergamon, 152, p. 106472. doi: 10.1016/j.envint.2021.106472.

Lem, A. J. *et al.* (2012) ‘Serum thyroid hormone levels in healthy children from birth to adulthood and in short children born small for gestational age’, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. Oxford Academic, 97(9), pp. 3170–3178. doi: 10.1210/jc.2012-1759.

Lemaire, G., Mnif, W., Mauvais, P., *et al.* (2006) ‘Activation of α - and β -estrogen receptors by persistent pesticides in reporter cell lines’, *Life Sciences*. *Life Sci*, 79(12), pp. 1160–1169. doi: 10.1016/j.lfs.2006.03.023.

Lemaire, G., Mnif, W., Pascussi, J. M., *et al.* (2006) ‘Identification of new human pregnane X receptor ligands among pesticides using a stable reporter cell system’, *Toxicological Sciences*. Oxford Academic, 91(2), pp. 501–509. doi: 10.1093/toxsci/kfj173.

Li, J. R. *et al.* (2021) ‘The Variability and Determinants of Testosterone Measurements in Children: A Critical Review’, *Biological Research for Nursing*. *Biol Res Nurs*, 23(4), pp. 646–657. doi: 10.1177/10998004211017323.

Lian, T. *et al.* (2020) ‘Neonatal exposure to chlordecone alters female social behaviors and central estrogen alpha receptor expression in socially monogamous Mandarin voles’, *Toxicology Research*. Oxford Academic, 9(3), pp. 173–181. doi:

10.1093/TOXRES/TFAA014.

Linder, R. E. *et al.* (1983) 'Spermotoxicity and tissue accumulation of chlordecone (Kepone) in male rats', *Journal of Toxicology and Environmental Health*. J Toxicol Environ Health, 12(2–3), pp. 183–192. doi: 10.1080/15287398309530417.

Löfqvist, C. *et al.* (2001) 'Reference Values for IGF-I throughout Childhood and Adolescence: A Model that Accounts Simultaneously for the Effect of Gender, Age, and Puberty', *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. Oxford Academic, 86(12), pp. 5870–5876. doi: 10.1210/jcem.86.12.8117.

Mactutus, C. F. and Tilson, H. A. (1984) 'Neonatal chlordecone exposure impairs early learning and retention of active avoidance in the rat', *Neurobehavioral Toxicology and Teratology*, 6(1), pp. 75–83. Available at: <https://europepmc.org/article/med/6201755> (Accessed: 12 October 2021).

Mactutus, C. F. and Tilson, H. A. (1985) 'Evaluation of long-term consequences in behavioral and/or neural function following neonatal chlordecone exposure', *Teratology*. John Wiley & Sons, Ltd, 31(2), pp. 177–186. doi: 10.1002/tera.1420310202.

Mactutus, C. F., Unger, K. L. and Tilson, H. A. (1982) 'Neonatal chlordecone exposure impairs early learning and memory in the rat on a multiple measure passive avoidance task', *NeuroToxicology*, 3(2), pp. 27–44. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6186963/> (Accessed: 10 October 2021).

Mactutus, C. F., Unger, K. L. and Tilson, H. A. (1984) 'Evaluation of neonatal chlordecone neurotoxicity during early development: Initial characterization', *Neurobehavioral Toxicology and Teratology*, 6(1), pp. 67–73. Available at: <https://europepmc.org/article/med/6201754> (Accessed: 12 October 2021).

Madsen, A. *et al.* (2020) 'Testicular ultrasound to stratify hormone references in a cross-

- sectional norwegian study of male puberty', *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 105(6), pp. 1888–1898. doi: 10.1210/clinem/dgz094.
- Maier-Bode, H. (1976) 'The insecticide "Kelevan".', *Residue reviews*. Springer, New York, NY, pp. 45–76. doi: 10.1007/978-1-4613-9407-5_2.
- Maier, W. E. and Costa, L. G. (1990) 'Na⁺/K⁺ -ATPase in rat brain and erythrocytes as a possible target and marker, respectively, for neurotoxicity: studies with chlordecone, organotins and mercury compounds', *Toxicology Letters*. Elsevier, 51(2), pp. 175–188. doi: 10.1016/0378-4274(90)90209-5.
- Mallick, S., Blanchet, P. and Multigner, L. (2005) 'Prostate cancer incidence in guadeloupe, a French Caribbean archipelago.', *Eur Urol*, 47(6), pp. 769–772.
- Mann, D. R. and Plant, T. M. (2010) 'The role and potential sites of action of thyroid hormone in timing the onset of puberty in male primates', *Brain Research*. Elsevier, 1364, pp. 175–185. doi: 10.1016/j.brainres.2010.09.082.
- Mantzoros, C. S., Flier, J. S. and Rogol, A. D. (1997) 'A Longitudinal Assessment of Hormonal and Physical Alterations during Normal Puberty in Boys. V. Rising Leptin Levels May Signal the Onset of Puberty 1', *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. Oxford Academic, 82(4), pp. 1066–1070. doi: 10.1210/jcem.82.4.3878.
- McFarland, L. Z. and Lacy, P. B. (1969) 'Physiologic and endocrinologic effects of the insecticide Kepone in the Japanese quail', *Toxicology and Applied Pharmacology*. Academic Press, 15(2), pp. 441–450. doi: 10.1016/0041-008X(69)90042-8.
- Mehendale, H. M. (1977) 'Effect of preexposure to kepone on the biliary excretion of imipramine and sulfobromophthalein', *Toxicology and Applied Pharmacology*. Academic Press, 40(2), pp. 247–259. doi: 10.1016/0041-008X(77)90095-3.
- Mehendale, H. M. (1981) 'Chlordecone-induced hepatic dysfunction', *Journal of Toxicology*

and Environmental Health. Taylor & Francis Group, 8(5–6), pp. 743–755. doi: 10.1080/15287398109530110.

Mehendale, H. M. (1989) ‘Mechanism of the lethal interaction of chlordecone and CCl₄ at non-toxic doses’, *Toxicology Letters*. Elsevier, 49(2–3), pp. 215–241. doi: 10.1016/0378-4274(89)90034-9.

Mishra, S. K., Koury, M. and Desai, D. (1980) ‘Inhibition of calcium ATPase activity in rat brain and muscle by chlordecone’, *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*. Springer, 25(1), pp. 262–268. doi: 10.1007/BF01985522.

Molowa, D. T. *et al.* (1986) ‘Characterization of a unique aldo-keto reductase responsible for the reduction of chlordecone in the liver of the gerbil and man’, *Journal of Toxicology and Environmental Health*. Taylor & Francis Group, 17(4), pp. 375–384. doi: 10.1080/15287398609530832.

Molowa, D. T., Shayne, A. G. and Guzelian, P. S. (1986) ‘Purification and characterization of chlordecone reductase from human liver’, *Journal of Biological Chemistry*. Elsevier, 261(27), pp. 12624–12627. doi: 10.1016/s0021-9258(18)67136-4.

Multigner, L. *et al.* (2006) ‘Exposure to Chlordecone and Male Fertility in Guadeloupe (French West Indies)’, *Epidemiology*, 17(Suppl), p. S372. doi: 10.1097/00001648-200611001-00989.

Multigner, L. *et al.* (2010) ‘Chlordecone exposure and risk of prostate cancer’, *Journal of Clinical Oncology*, 28(21), pp. 3457–3462. doi: 10.1200/JCO.2009.27.2153.

Multigner, L. *et al.* (2018) ‘Chlordécone : un perturbateur endocrinien emblématique affectant les Antilles françaises.’, *Bulletin épidémiologique hebdomadaire*, 22–23, pp. 480–485.

Multigner, L. and Kadhel, P. (2008) ‘Perturbateurs endocriniens, concepts et réalité’, *Archives des Maladies Professionnelles et de l’Environnement*. Elsevier Masson, 69(5), pp. 710–717.

doi: 10.1016/j.admp.2008.09.004.

Murphy, M. J. *et al.* (2008) 'Distribution of adiponectin, leptin, and metabolic correlates of insulin resistance: A longitudinal study in British children; 1: Prepuberty (EarlyBird 15)', *Clinical Chemistry*. Oxford Academic, 54(8), pp. 1298–1306. doi: 10.1373/clinchem.2008.103499.

Naber, E. C. and Ware, G. W. (1965) 'Effect of Kepone and Mirex on Reproductive Performance in the Laying Hen¹', *Poultry Science*, 44(3), pp. 875–880. Available at: <http://dx.doi.org/10.3382/ps.0440875>.

Nieuwenhuis, D. *et al.* (2020) 'Adipokines: A gear shift in puberty', *Obesity Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd, 21(6), p. e13005. doi: 10.1111/obr.13005.

Norén, K., Weistrand, C. and Karpe, F. (1999) 'Distribution of PCB congeners, DDE, hexachlorobenzene, and methylsulfonyl metabolites of PCB and DDE among various fractions of human blood plasma', *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*. Springer, 37(3), pp. 408–414. doi: 10.1007/s002449900532.

NTP National Toxicology Program (1976) 'Report on carcinogenesis bioassay of technical grade chlordecone (Kepone) (CAS No. 143-50-0)', *Natl Cancer Inst Carcinog Tech Rep Ser*, 10(3), pp. 154–155. doi: 10.1177/019262337600400406.

Oehme, N. H. B. *et al.* (2020) 'Reference data for testicular volume measured with ultrasound and pubic hair in Norwegian boys are comparable with Northern European populations', *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*. John Wiley & Sons, Ltd, 109(8), pp. 1612–1619. doi: 10.1111/apa.15159.

Okubo, T. *et al.* (2004) 'Estimation of Estrogenic and Antiestrogenic Activities of Selected Pesticides by MCF-7 Cell Proliferation Assay', *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*. Springer, 46(4), pp. 445–453. doi: 10.1007/s00244-003-3017-6.

- Ong, K. K. *et al.* (2006) 'Sex-discordant associations with adiponectin levels and lipid profiles in children', *Diabetes*. *Diabetes*, 55(5), pp. 1337–1341. doi: 10.2337/db05-1272.
- Palmiter, R. D. *et al.* (1977) 'Regulation of gene expression in the chick oviduct by steroid hormones', *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*, 42(2), pp. 639–647. doi: 10.1101/sqb.1978.042.01.066.
- Palmiter, R. D. and Mulvihill, E. R. (1978) 'Estrogenic activity of the insecticide kepone on the chicken oviduct', *Science*. *American Association for the Advancement of Science*, 201(4353), pp. 356–358. doi: 10.1126/science.78523.
- Panesar, N. S. and Lit, L. C. W. (2010) 'Stability of serum thyroid hormones following 8-11 years of cold storage', *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. *De Gruyter*, 48(3), pp. 409–412. doi: 10.1515/CCLM.2010.067.
- Petit, F. *et al.* (1997) 'Two complementary bioassays for screening the estrogenic potency of xenobiotics: Recombinant yeast for trout estrogen receptor and trout hepatocyte cultures', *Journal of Molecular Endocrinology*. *BioScientifica*, 19(3), pp. 321–335. doi: 10.1677/jme.0.0190321.
- Pinkston, G. and Uphouse, L. (1987) 'Postovulatory reduction of fertility in chlordecone treated female rats', *Reproductive Toxicology*. *Pergamon*, 1(2), pp. 105–109. doi: 10.1016/0890-6238(87)90004-9.
- Prader, A. (1966) 'Testicular size: assessment and clinical importance.', *Triangle; the Sandoz journal of medical science*, 7(6), pp. 240–243. Available at: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.proxy.insermbiblio.inist.fr/5920758/> (Accessed: 18 October 2021).
- Radicioni, A. F. *et al.* (2013) 'Reference ranges for thyroid hormones in normal Italian children and adolescents and overweight adolescents', *Journal of Endocrinological Investigation*. *Springer*, 36(5), pp. 326–330. doi: 10.3275/8581.

Rasmussen, K. M. and Yaktine, A. L. (2009) 'Institute of Medicine (US) and National Research Council (US) Committee to Reexamine IOM Pregnancy Weight Guidelines. Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines', *Washington (DC): The National Academies Press. National Academy of Science*. Washington, D.C.: National Academies Press, 1, p. 2. doi: 10.17226/12584.

Raucci, R. *et al.* (2013) 'Functional and structural features of adipokine family', *Cytokine*. Academic Press, 61(1), pp. 1–14. doi: 10.1016/j.cyto.2012.08.036.

Ray, S. *et al.* (2007) 'Increased level of cellular bip critically determines estrogenic potency for a xenoestrogen kepone in the mouse uterus', *Endocrinology*. *Endocrinology*, 148(10), pp. 4774–4785. doi: 10.1210/en.2007-0537.

Reuber, M. D. (1978) 'Carcinogenicity of kepone', *Journal of Toxicology and Environmental Health*. Taylor & Francis Group, 4(5–6), pp. 895–911. doi: 10.1080/15287397809529710.

Reuber, M. D. (1979a) 'Carcinomas of the liver in rats ingesting kepone.', *Neoplasma*, 26(2), pp. 231–235.

Reuber, M. D. (1979b) 'The carcinogenicity of kepone', *Journal of Environmental Pathology and Toxicology*, 2(3), pp. 671–686. Available at: <https://europepmc.org/article/med/84851> (Accessed: 10 October 2021).

Rosecrans, J. A. *et al.* (1982) 'Effects of perinatal exposure to chlordecone (Kepone®) on neuroendocrine and neurochemical responsiveness of rats to environmental challenges', *NeuroToxicology*, 3(2), pp. 131–142. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6186958/> (Accessed: 10 October 2021).

Rosecrans, J. A. *et al.* (1985) 'Effects of neonatal chlordecone exposure on pituitary-adrenal function in adult Fischer-344 rats', *Neurobehavioral Toxicology and Teratology*. *Neurobehav Toxicol Teratol*, 7(1), pp. 33–37. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2582286/>

(Accessed: 10 October 2021).

Rosner, W. *et al.* (2007) 'Position statement: Utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: An endocrine society position statement', *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. Oxford Academic, 92(2), pp. 405–413. doi: 10.1210/jc.2006-1864.

Rotenberg, S. A. and Weinstein, I. B. (1991) 'Two polychlorinated hydrocarbons cause phospholipid-dependent protein kinase C activation in vitro in the absence of calcium', *Molecular Carcinogenesis*. John Wiley & Sons, Ltd, 4(6), pp. 477–481. doi: 10.1002/mc.2940040611.

Rouget, F. *et al.* (2013) 'Medical and sociodemographic risk factors for preterm birth in a french caribbean population of african descent', *Maternal and Child Health Journal*, 17(6), pp. 1103–1111. doi: 10.1007/s10995-012-1112-x.

Rouget, F. *et al.* (2020) 'Chlordecone exposure and risk of congenital anomalies: the Timoun Mother-Child Cohort Study in Guadeloupe (French West Indies)', *Environmental Science and Pollution Research*. Environmental Science and Pollution Research, 27(33), pp. 40992–40998. doi: 10.1007/s11356-019-06031-y.

Rylance, P. B. *et al.* (1985) 'Natural progesterone and antihypertensive action', *British Medical Journal (Clinical research ed.)*. British Medical Journal Publishing Group, 290(6461), pp. 13–14. doi: 10.1136/bmj.290.6461.13.

Saint-Amour, D. *et al.* (2020) 'Visual contrast sensitivity in school-age Guadeloupean children exposed to chlordecone', *NeuroToxicology*. Elsevier, 78(February), pp. 195–201. doi: 10.1016/j.neuro.2020.02.012.

Salerno, M. *et al.* (2016) 'Subclinical hypothyroidism in childhood-current knowledge and open issues', *Nature Reviews Endocrinology*. Nature Publishing Group, 12(12), pp. 734–746. doi: 10.1038/nrendo.2016.100.

Saunders, L. *et al.* (2014) 'Effect of a mediterranean diet during pregnancy on fetal growth and preterm delivery: Results from a French caribbean mother-child cohort study (TIMOUN)', *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 28(3), pp. 235–244. doi: 10.1111/ppe.12113.

Schrader, T. J. and Cooke, G. M. (2000) 'Examination of selected food additives and organochlorine food contaminants for androgenic activity in vitro', *Toxicological Sciences*. Oxford Academic, 53(2), pp. 278–288. doi: 10.1093/toxsci/53.2.278.

Schulze, H. and Claus, S. (1990) 'Histological localization of estrogen receptors in normal and diseased human prostates by immunocytochemistry', *The Prostate*. John Wiley & Sons, Ltd, 16(4), pp. 331–343. doi: 10.1002/pros.2990160408.

Scippo, M. L. *et al.* (2004) 'Recombinant human estrogen, androgen and progesterone receptors for detection of potential endocrine disruptors', *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. Anal Bioanal Chem, 378(3), pp. 664–669. doi: 10.1007/s00216-003-2251-0.

Senefeld, J. W. *et al.* (2020) 'Divergence in Timing and Magnitude of Testosterone Levels between Male and Female Youths', *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association, pp. 99–101. doi: 10.1001/jama.2020.5655.

Seth, P. K., Agrawal, A. K. and Bondy, S. C. (1981) 'Biochemical changes in the brain consequent to dietary exposure of developing and mature rats to chlordecone (Kepone)', *Toxicology and Applied Pharmacology*. Toxicol Appl Pharmacol, 59(2), pp. 262–267. doi: 10.1016/0041-008X(81)90197-6.

Seurin, S. *et al.* (2012) 'Dietary exposure of 18-month-old Guadeloupian toddlers to chlordecone', *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. Academic Press, 63(3), pp. 471–479. doi: 10.1016/j.yrtph.2012.05.009.

Sierra, V. and Uphouse, L. (1986) 'Long-term consequences of neonatal exposure to

chlordecone', *NeuroToxicology*, 7(2), pp. 609–622. Available at:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2431366/> (Accessed: 10 October 2021).

Simon, G. S. *et al.* (1986) 'Dominant lethal assay of chlordecone and its distribution in the male reproductive tissues of the rat', *Toxicology Letters*. Elsevier, 30(3), pp. 237–245. doi: 10.1016/0378-4274(86)90161-X.

Sirica, A. E. *et al.* (1989) 'Evaluation of chlordecone in a two-stage model of hepatocarcinogenesis: A significant sex difference in the hepatocellular carcinoma incidence', *Carcinogenesis*. Oxford Academic, 10(6), pp. 1047–1054. doi: 10.1093/carcin/10.6.1047.

Skalsky, H. L. *et al.* (1979) 'THE ROLE OF PLASMA PROTEINS IN THE TRANSPORT AND DISTRIBUTION OF CHLORDECONE (KEPONE®) AND OTHER POLYHALOGENATED HYDROCARBONS', *Annals of the New York Academy of Sciences*. John Wiley & Sons, Ltd, 320(1), pp. 231–237. doi: 10.1111/j.1749-6632.1979.tb56604.x.

Smith, J. C. and Arant, F. S. (1967) 'Residues of kepone in milk from cows receiving treated feed.', *Journal of economic entomology*. Oxford Academic, 60(4), pp. 925–927. doi: 10.1093/jee/60.4.925.

Snegaroff, J. (1977) 'Organochlorine insecticid residues in soils and rivers of banana growing area in Guadeloupe, French West Indies', *Phytiat Phytopha*, 26, pp. 251–68.

Soine, P. J. *et al.* (1982) 'Preferential binding of chlordecone to the protein and high density lipoprotein fractions of plasma from humans and other species', *Journal of Toxicology and Environmental Health*. Taylor & Francis Group, 9(1), pp. 107–118. doi: 10.1080/15287398209530146.

Soine, P. J., Blanke, R. V. and Schwartz, C. C. (1983) 'Chlordecone metabolism in the pig', *Toxicology Letters*. Elsevier, 17(1–2), pp. 35–41. doi: 10.1016/0378-4274(83)90032-2.

- Soldin, S. J. *et al.* (2010) ‘Comparison of FT4 with log TSH on the Abbott Architect ci8200: Pediatric reference intervals for free thyroxine and thyroid-stimulating hormone’, *Clinica Chimica Acta*. Elsevier, 411(3–4), pp. 250–252. doi: 10.1016/j.cca.2009.11.016.
- Southcott, E. K. *et al.* (2010) ‘Establishment of pediatric reference intervals on a large cohort of healthy children’, *Clinica Chimica Acta*. Elsevier, 411(19–20), pp. 1421–1427. doi: 10.1016/j.cca.2010.06.018.
- Squibb, R. E. and Tilson, H. A. (1982) ‘Effects of gestational and perinatal exposure to chlordecone (Kepone®) on the neurobehavioral development of Fischer-344 rats’, *NeuroToxicology*, 3(2), pp. 17–26. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6186962/> (Accessed: 10 October 2021).
- Srivastava, Arun K. and Srivastava, Anil K. (1994) ‘Effects of chlordecone on the gonads of freshwater catfish, *Heteropneustes fossilis*’, *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*. Springer, 53(2), pp. 186–191. doi: 10.1007/BF00192031.
- Starcevic, S. L. *et al.* (2001) ‘Kepone (Chlordecone) disrupts adherens junctions in human breast epithelial cells cultured on matrigel’, *In Vivo*. International Institute of Anticancer Research, 15(4), pp. 289–294. Available at: <https://europepmc.org/article/med/11695219> (Accessed: 10 October 2021).
- Strich, D., Edri, S. and Gillis, D. (2012) ‘Current normal values for TSH and FT3 in children are too low: Evidence from over 11,000 samples’, *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. De Gruyter, 25(3–4), pp. 245–248. doi: 10.1515/jpem-2011-0494.
- Šulcová, J. *et al.* (1997) ‘Age and sex related differences in serum levels of unconjugated dehydroepiandrosterone and its sulphate in normal subjects’, *Journal of Endocrinology*. Bioscientifica Ltd, 154(1), pp. 57–62. doi: 10.1677/joe.0.1540057.
- Swartz, W. J., Eroschenko, V. P. and Schutzmann, R. L. (1988) ‘Ovulatory response of

chlordecone (Kepone)-exposed mice to exogenous gonadotropins', *Toxicology*. Elsevier, 51(2–3), pp. 147–153. doi: 10.1016/0300-483X(88)90145-X.

Swartz, W. J. and Mall, G. M. (1989) 'Chlordecone-induced follicular toxicity in mouse ovaries', *Reproductive Toxicology*. Pergamon, 3(3), pp. 203–206. doi: 10.1016/0890-6238(89)90008-7.

Tabet, E. *et al.* (2016) 'Chlordecone potentiates hepatic fibrosis in chronic liver injury induced by carbon tetrachloride in mice', *Toxicology Letters*. Elsevier, 255, pp. 1–10. doi: 10.1016/j.toxlet.2016.02.005.

Tabet, E. *et al.* (2018) 'Chlordecone potentiates auto-immune hepatitis and promotes brain entry of MHV3 during viral hepatitis in mouse models', *Toxicology Letters*. Elsevier, 299, pp. 129–136. doi: 10.1016/j.toxlet.2018.09.014.

Tan, H. *et al.* (2012) 'Progesterone receptor-A and -B have opposite effects on proinflammatory gene expression in human myometrial cells: Implications for progesterone actions in human pregnancy and parturition', *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. Oxford Academic, 97(5), pp. E719–E730. doi: 10.1210/jc.2011-3251.

Tanner, J. M. (1962) 'Growth at adolescence, 2nd ed.', *Oxford, England, Blackwell Scientific Publications*. Available at: <https://psycnet.apa.org/record/1962-35017-000> (Accessed: 10 October 2021).

Taylor, J. R. *et al.* (1978) 'Chlordecone intoxication in man: I. Clinical observations', *Neurology*. Wolters Kluwer Health, Inc. on behalf of the American Academy of Neurology, 28(7), pp. 626–630. doi: 10.1212/wnl.28.7.626.

Taylor, J. R. (1982) 'Neurological manifestations in humans exposed to chlordecone and follow-up results', *NeuroToxicology*, 3(2), pp. 9–15. Available at: <https://europepmc.org/article/med/6186968> (Accessed: 16 October 2021).

Taylor, J. R. (1985) 'Neurological manifestations in humans exposed to chlordecone: Follow-up results', *NeuroToxicology*, 6(1), pp. 231–236. Available at:

<https://europepmc.org/article/med/2581197> (Accessed: 16 October 2021).

Thomas, P. and Dong, J. (2006) 'Binding and activation of the seven-transmembrane estrogen receptor GPR30 by environmental estrogens: A potential novel mechanism of endocrine disruption', *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 102(1-5 SPEC. ISS.), pp. 175–179. doi: 10.1016/j.jsbmb.2006.09.017.

Tilson, H. *et al.* (1987) 'Animal models in neurotoxicology: the neurobehavioral effects of chlordecone (Kepone)', *Neurobehavioral pharmacology*, pp. 249–273.

Tilson, H. A., Shaw, S. and McLamb, R. L. (1987) 'The effects of lindane, DDT, and chlordecone on avoidance responding and seizure activity', *Toxicology and Applied Pharmacology*. Academic Press, 88(1), pp. 57–65. doi: 10.1016/0041-008X(87)90269-9.

Tilson, H. A., Squibb, R. E. and Burne, T. A. (1982) 'Neurobehavioral effects following a single dose of chlordecone (Kepone®) administered neonatally to rats', *NeuroToxicology*, 3(2), pp. 45–57. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6186964/> (Accessed: 10 October 2021).

Tsushimoto, G. *et al.* (1982) 'Inhibition of intercellular communication by chlordecone (kepone) and mirex in Chinese hamster V79 cells in vitro', *Toxicology and Applied Pharmacology*. Academic Press, 64(3), pp. 550–556. doi: 10.1016/0041-008X(82)90252-6.

Vandenberg, L. N. *et al.* (2012) 'Hormones and endocrine-disrupting chemicals: Low-dose effects and nonmonotonic dose responses', *Endocrine Reviews*. *Endocr Rev*, pp. 378–455. doi: 10.1210/er.2011-1050.

Verburg, F. A. *et al.* (2011) 'Reference ranges for analytes of thyroid function in children', *Hormone and Metabolic Research*. © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York, 43(6),

pp. 422–426. doi: 10.1055/s-0031-1275326.

Viel, J. F. *et al.* (2019) ‘Impact of Saharan dust episodes on preterm births in Guadeloupe (French West Indies)’, *Occupational and Environmental Medicine*. BMJ Publishing Group Ltd, 76(5), pp. 336–340. doi: 10.1136/oemed-2018-105405.

Vonier, P. M. *et al.* (1996) ‘Interaction of environmental chemicals with the estrogen and progesterone receptors from the oviduct of the American alligator’, *Environmental Health Perspectives*. Environ Health Perspect, 104(12), pp. 1318–1322. doi: 10.1289/ehp.961041318.

Wang, F. *et al.* (2007) ‘Acceleration of autoimmunity by organochlorine pesticides: A comparison of splenic B-Cell effects of chlordecone and estradiol in (NZBxNZW)F1 Mice’, *Toxicological Sciences*. Oxford Academic, 99(1), pp. 141–152. doi: 10.1093/toxsci/kfm137.

Wang, T. P. H., Ho, I. K. and Mehendale, H. M. (1981) ‘Correlation between neurotoxicity and chlordecone (Kepone®) levels in brain and plasma in the mouse’, *NeuroToxicology*, 2(2), pp. 373–381. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6172759/> (Accessed: 10 October 2021).

WHO Multicentre Growth Reference Study Groupe (2006) *WHO Child Growth Standards: Length/Height-for-Age, Weight-for-Age, Weight-for-Length, Weight-for-Height and Body Mass Index-for-Age: Methods and Development*. Geneva.

Wilasco, M. I. A. *et al.* (2012) ‘Ghrelin, leptin and insulin in healthy children: Relationship with anthropometry, gender, and age distribution’, *Regulatory Peptides*. Elsevier, 173(1–3), pp. 21–26. doi: 10.1016/j.regpep.2011.08.013.

Winters, C. J., Molowa, D. T. and Guzelian, P. S. (1990) ‘Isolation and Characterization of Cloned cDNAs Encoding Human Liver Chlordecone Reductase’, *Biochemistry*, 29(4), pp. 1080–1087. doi: 10.1021/bi00456a034.

Witchel, S. F. *et al.* (2020) ‘Update on adrenarche’, *Current opinion in pediatrics*. NLM

(Medline), 32(4), pp. 574–581. doi: 10.1097/MOP.0000000000000928.

World Health Organization (2010) *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision ICD-10 : Tabular List*, World Health Organization.

Available at: www.who.int (Accessed: 18 October 2021).

Wright, N. M. *et al.* (2002) ‘Growth hormone secretion and bone mineral density in prepubertal black and white boys’, *Calcified Tissue International*, 70(3), pp. 146–152. doi: 10.1007/s00223-001-1068-0.

Xu, S. *et al.* (2010) ‘Reference ranges for serum IGF-1 and IGFBP-3 levels in Chinese children during childhood and adolescence’, *Endocrine Journal*. The Japan Endocrine Society, 57(3), pp. 221–228. doi: 10.1507/endocrj.K09E-200.

Yang, L. *et al.* (2020) ‘Evaluation and mechanistic study of chlordecone-induced thyroid disruption: Based on in vivo, in vitro and in silico assays’, *Science of the Total Environment*, 716. doi: 10.1016/j.scitotenv.2020.136987.

Yanovski, J. A. *et al.* (2000) ‘Insulin-like growth factors and bone mineral density in African American and white girls’, *Journal of Pediatrics*, 137(6), pp. 826–832. doi: 10.1067/mpd.2000.109151.