

## ANNEXE III – DOCUMENTS RELATIFS AUX TRAVAUX DU PR. BELPOMME

### A. L'APPEL DE PARIS

20-07-07 19:46 Pg: 28

## APPEL DE PARIS

Déclaration internationale sur les dangers sanitaires de la pollution chimique  
Colloques de l'UNESCO des 7 mai 2004 et 9 novembre 2006

M. Patrice LATRON  
Secrétaire Général du Préfet  
Préfecture de Martinique  
rue Victor Sévère  
97 200 FORT DE FRANCE

PARIS, le 25 juin 2007

#### Comité de soutien de l'Appel de Paris :

Pr Dominique Belpomme  
Yann Arthus-Bertrand  
Dr Louis-Jean Calloch  
Pr Richard Clepp  
Phillippe Desbrosses (Dr Sc)  
Dany Dietmann  
Pr Marc Dufumier  
Pr Samuel Epstein  
Dr Jean Gasquen  
Dr Raymonde Guillot  
Pr Lennart Hardell (PhD)  
Pr Vyvian Howard  
Philippe Irigaray (Dr Sc)  
Pr Lucien Israël  
Paul Lannoye (Dr Sc)  
Franck Laval  
Corinne Lepage  
Pr Andreas Lischka  
Marie Dominique Loye (Dr Sc)  
Pr Eric Lövgren  
Pierre Meneton (Dr Sc)  
Pr Luc Montagnier  
John Newby (PhD)  
Dr Peter Ohnsorge  
Yves Paccalet  
Ragnor Pederson (PhD)  
Pr Jean-Marie Pelt  
André Picot (Dr Sc)  
Pascal Picq  
Claude Reiss (Dr Sc)  
Pr Jacques Reynier  
Philippe Saint-Marc  
Maurice Sarazin  
Pr Gilles-Eric Seralini  
Pr David Servan-Schreiber  
Pr Charles Sufan  
Isabella Tomasi (PhD)  
Nik Van Larebeke (PhD)  
François Veilleux  
Yannick Vicaire  
Dr Joseph Wampach

Monsieur le Secrétaire Général,

J'ai l'honneur de vous adresser sous ce pli le rapport d'expertise et d'audit externe réalisé en Martinique à la demande de l'association PUMA, concernant la pollution par les pesticides.

La situation dans les Antilles françaises, et plus particulièrement en Martinique, est des plus préoccupantes, car l'ensemble des territoires de Martinique et de Guadeloupe est lourdement pollué (littoral, eau, sols, végétaux, alimentation) par plus de 100 pesticides qui ont été déversés depuis ces dernières années, sans contrôle toxicologique suffisant.

Le retentissement sanitaire est maintenant devenu évident : cancers, baisse de fécondité... La Martinique et la Guadeloupe sont dans le monde, après les Etats-Unis, les deuxièmes territoires pour la fréquence des cancers de la prostate ! C'est près d'un homme sur deux qui en est atteint ou qui le sera !

En outre, et bien qu'il s'agisse d'une estimation préliminaire, il apparaît que la surface des sols devenus infertiles est croissante et qu'en raison de la fixation stable de plusieurs pesticides dans les sols, la baisse de fertilité qui en résulte pourrait persister très longtemps, pendant un à deux siècles dans certaines exploitations !

Le message principal de notre expertise est de ne pas refaire l'erreur du chlordécone – aujourd'hui interdit – et de ne pas aggraver la situation actuelle en poursuivant l'utilisation intensive du paraquat, l'un des pesticides les plus dangereux mis sur le marché. Le paraquat est en effet l'un des pesticides les plus rémanents dans les sols, et compte tenu des données scientifiques récentes, l'un des plus toxiques du point de vue sanitaire.

Parmi les cinq points du programme d'action proposés pour la sauvegarde des Antilles françaises, et en particulier de la Martinique, il apparaît essentiel que les pouvoirs publics et politiques prennent la décision d'interdire immédiatement l'utilisation du paraquat, sous peine de voir les problèmes sanitaires et d'infertilité des sols s'aggraver.

Je vous prie de croire, Monsieur le Secrétaire Général, à l'expression de toute ma considération.

*Très cordialement*

Pr. Dominique BELPOMME  
Cancérologue, Président de l'ARTAC

## **B. LES OBSERVATIONS DES CHERCHEURS SUR LE RAPPORT PRÉSENTÉ EN JUILLET 2007**

LETTRE AU DIRECTEUR GÉNÉRAL DE LA SANTÉ, DU 16 AOÛT 2007

(cf. documents envoyés par le Dr. Luc Multigner, Inserm U625, de l'Université de Rennes, le 20 février 2008)



**Inserm**  
Institut national  
de la santé et de la recherche médicale

Professeur Pascal BLANCHET  
Chef du Service d'Urologie  
CHU de Pointe à Pitre

Professeur Eustase JANKY  
Chef du Service de Gynécologie-Obstétrique  
CHU de Pointe à Pitre

Docteur Philippe KADHEL  
Service de Gynécologie-Obstétrique  
CHU de Pointe à Pitre

Docteur Luc MULTIGNER  
INSERM U625  
Rennes

à

Monsieur le Directeur Général de la Santé  
14, Avenue Duquesne  
75350 PARIS 07 SP

Pointe à Pitre et Rennes, le 16 août 2007

Objet : réunion 30 août 2007 - Chlordécone – Rapport Belpomme

Monsieur le Directeur Général,

Nous avons pris connaissance du « rapport d'expertise et d'audit externe concernant la pollution par les pesticides en Martinique » qui commente des recherches biomédicales dont nous avons la responsabilité scientifique. Nos obligations professionnelles ne nous permettant pas d'être présents à la réunion interministérielle que vos services organisent le 30 août prochain à Paris, nous vous transmettons ci-dessous nos principaux commentaires.

- Contrairement à ce que les auteurs du « rapport » pourraient laisser croire, nous tenons à préciser que les recherches biomédicales évoquées ne sont pas menées au nom d'un organisme fût-il de recherche, mais par des chercheurs, enseignant-chercheurs et cliniciens en toute indépendance vis-à-vis de leur organisme de rattachement (EPST, CHU, Universités) et, bien évidemment, vis-à-vis des services de l'Etat en charge de l'évaluation et de la gestion des risques sanitaires.
- Les protocoles de nos recherches biomédicales, dont le promoteur est le CHU de Pointe à Pitre, ont été évalués par des comités d'experts disposant d'une légitimité scientifique et institutionnelle<sup>1</sup>. Ces recherches associent de nombreuses équipes françaises et étrangères possédant une expertise internationalement reconnue dans leur discipline correspondante. L'objectif général de ces recherches est d'identifier et de caractériser des déterminants, ou facteurs de risque, de survenue de certaines pathologies en relation avec la reproduction, le développement et les organes de la sphère uro-génitale, dont certaines sont particulièrement fréquentes aux Antilles. Ces études comprennent divers objectifs spécifiques dont celui d'estimer l'impact sanitaire de la contamination de la population antillaise par le chlordécone.

<sup>1</sup> Programme Hospitalier de Recherche Clinique, Plan Pluriformation du Ministère de la Recherche, Programme de Recherche Environnement-Santé de l'Asset, Programme de Recherche sur les Perturbateurs Endocrinien du Ministère de l'Environnement, Programme National de Recherches en Alimentation et Nutrition Humaine de l'Agence Nationale de la Recherche, Association pour la Recherche Contre le Cancer.

Pour répondre de manière pertinente à cet objectif, des collaborations ont été établies avec des équipes étrangères hautement qualifiées telles que l'Unité de Recherche en Santé Publique de l'Université Laval au Québec, spécialisée dans le suivi des populations Inuits contaminées par des polluants organiques persistants, et le Laboratoire d'Ecologie et d'Ecotoxicologie de l'Université de Liège, spécialisé dans le dosage de ces mêmes polluants dans des matrices biologiques.

■ Les appréciations portées par les auteurs du « rapport » sur nos recherches ont été réalisées sur la base de « différents documents informels » sans s'être enquis auprès des investigateurs de l'exactitude de ces documents ou des objectifs et des caractéristiques des protocoles mis en place. Il en résulte des approximations, des inexactitudes, des incohérences et surtout des affirmations mensongères sur les intentions des investigateurs ainsi que sur les objectifs et les méthodologies employées. Ainsi par exemple, les auteurs du « rapport » critiquent nos recherches arguant qu'elles se limiteraient au chlordécone sans prendre en compte d'autres facteurs, y compris chimiques. De même, ils estiment la puissance de l'étude consacrée à l'impact des expositions au chlordécone sur la fertilité masculine comme insuffisante bien qu'ils ignorent les procédures d'analyses statistiques mises en œuvre. Ces exemples, qui malheureusement ne sont pas les seuls, illustrent parfaitement le procédé des auteurs du « rapport » consistant à juger à partir de fausses prémisses et sans avoir pris la peine de vérifier leur véracité.

■ Les auteurs du « rapport » se limitent à citer les acronymes des études sans la moindre référence aux noms des investigateurs ou des équipes impliquées. Cela ne les empêche pas de porter un jugement sur les disciplines et les qualifications professionnelles des investigateurs, conduisant ainsi à regretter l'absence de compétences dans certaines disciplines alors qu'elles y sont réellement présentes. A titre d'exemple caricatural, ils déplorent l'absence de spécialistes de la fertilité alors que des équipes internationalement connues et reconnues pour leurs travaux sur la fertilité telles que le Service de Biologie de la Reproduction-CECOS du CHU Cochin ou l'Unité 625 de l'Inserm participent activement à ces recherches. Pourtant, les auteurs du « rapport » ne se privent pas à d'autres occasions, y compris sur les médias, et pour argumenter leurs idées, de faire état des travaux de ces deux équipes, tels que ceux ayant montré une diminution séculaire de la qualité du sperme<sup>2</sup> ou l'impact des expositions à divers agents chimiques de l'environnement sur la fertilité<sup>3</sup> respectivement.

■ Les auteurs du « rapport » développent des propos surprenants vis-à-vis de concepts sanitaires ou scientifiques élémentaires ou des caractéristiques des pathologies évoquées. Ainsi par exemple, ils considèrent la baisse de la fécondité comme une maladie, confondant ainsi un indicateur sociodémographique avec une condition sanitaire qu'est l'infertilité. Ils considèrent l'augmentation des anomalies du développement génital comme étant un problème de santé publique sur la base que cette augmentation serait « possible » sans pour autant avancer le moindre argument soutenant cette possibilité. Ils contestent la mesure du chlordécone dans le sang en préjugant du sens que nous allons lui attribuer et en omettant toute référence à la littérature scientifique montrant le rationnel de cette mesure comme indicateur d'exposition. Il est également étonnant de constater qu'au moment de présenter des généralités sur le cancer de la prostate, ils négligent de mentionner le rôle majeur et indiscutable de l'influence des caractéristiques ethno-géographiques des populations dans le risque de survenue de la maladie et de son importance dans le contexte antillais. De même, ils parlent du rôle « des gènes de polymorphismes » dans l'augmentation de l'incidence de la maladie, en les confondant probablement avec les polymorphismes des gènes, lesquels n'interviennent que comme facteurs de susceptibilité en interaction avec des facteurs exogènes ou endogènes.

■ Les auteurs du « rapport » s'appuient sur une bibliographie sommaire et caractérisée par l'absence notoire de toute référence aux nombreux travaux épidémiologiques ou toxicologiques sur le chlordécone, lesquels constituent par ailleurs la base rationnelle sur laquelle s'appuient nos recherches biomédicales. Une revue générale publiée dans *Reproductive Toxicology*<sup>4</sup>, et

<sup>2</sup> Auger J et al. Decline in semen quality among fertile men in Paris during the past 20 years. *New Engl J Med*, 332, 281-5, 1995

<sup>3</sup> Oliva A et al. Contribution of environmental factors to the risk of male infertility. *Human Reprod*, 16, 1768-76, 2001

<sup>4</sup> Prins GS et al. Developmental Estrogen Exposures Predispose to Prostate Carcinogenesis with Aging. *Reprod Toxicol*, 23, 374-82, 2007.

non pas dans *Reproduction Toxicology* comme indiqué dans le texte, est citée pour affirmer l'origine intra-utérine du cancer de la prostate alors qu'il ne s'agit que d'une hypothèse selon les auteurs de la revue. De plus, ils se gardent bien d'indiquer, comme le soulignent les auteurs de la revue, que la forte prédisposition qu'ont les populations noires-américaines à développer un cancer de la prostate pourrait être partiellement reliée à une imprégnation fœtale plus élevée aux œstrogènes maternels pendant la grossesse chez les femmes noires que chez les caucasiennes<sup>5</sup>. Notons au passage que les auteurs du « rapport » n'ont pas pris la peine de prendre connaissance des données publiées sur l'incidence du cancer de la prostate aux Antilles<sup>6</sup>. Cela leur aurait évité de dire que l'incidence du cancer de la prostate serait l'une des plus élevées au Monde « selon des données à confirmer » ou bien de tenir des propos erronés sur la distribution de l'âge de survenue de cette maladie aux Antilles.

**En conclusion**, ce « rapport » témoigne, outre un langage et des connaissances scientifiques limitées, d'une volonté de manipulation et de dissimulation de la vérité, voire dans le meilleur des cas d'une ignorance délibérée. La manière dont les auteurs du « rapport » évaluent nos projets s'assimile à celle qui caractérise les procès d'intentions. Une telle approche est fort éloignée de toute procédure intégrale d'évaluation scientifique. Tenant compte du caractère fantaisiste des propos tenus par des personnes, manifestement dépourvues des compétences scientifiques dans les disciplines requises pour la réalisation de recherches biomédicales évoquées et s'abritant sous couvert d'une association qui se prétend être « un des premiers organismes français de recherche contre le cancer »<sup>7</sup>, nous considérons que les appréciations faites sur la qualité scientifique de nos travaux relèvent de la mystification.

A ce jour, près de 2400 guadeloupéens et guadeloupéennes nous ont fait confiance en acceptant de participer à nos études, entreprises dans le respect scrupuleux des dispositions du Code de Santé Publique en matière de protection des personnes participantes à des recherches biomédicales. Il est de la responsabilité de l'Etat de faire le nécessaire pour garantir l'honorabilité de nos recherches vis-à-vis des hommes et des femmes qui ont accepté d'y participer et, d'une manière plus générale, pour protéger la population antillaise de l'influence de ceux qui, sous couvert d'oripeaux de respectabilité scientifique, n'en sont pas moins des charlatans.

Restant à votre disposition pour toute information complémentaire, veuillez croire Monsieur le Directeur Général, à nos plus sincères et respectueuses salutations.

Professeur Pascal BLANCHET  
Service d'Urologie  
CHU de Pointe à Pitre  
BP 465, 97159 Pointe-à-Pitre Cedex  
[Pascal.blanchet@chu-guadeloupe.fr](mailto:Pascal.blanchet@chu-guadeloupe.fr)

Professeur Eustase JANKY  
Service de Gynécologie-Obstétrique  
CHU de Pointe à Pitre  
BP 465, 97159 Pointe-à-Pitre Cedex  
[Eustase.janky@chu-guadeloupe.fr](mailto:Eustase.janky@chu-guadeloupe.fr)

Docteur Philippe KADHEL  
Service de Gynécologie-Obstétrique  
CHU de Pointe à Pitre  
BP 465, 97159 Pointe-à-Pitre Cedex  
[Philippe.kadhel@chu-guadeloupe.fr](mailto:Philippe.kadhel@chu-guadeloupe.fr)

Docteur Luc MULTIGNER  
INSERM U625  
Campus de Beaulieu, Université Rennes 1  
35042 Rennes Cedex  
[Luc.multigner@rennes.inserm.fr](mailto:Luc.multigner@rennes.inserm.fr)

C.C.

M Eric Godard - Mission interministérielle et interrégionale – Chlordécone. Fort de France.

M Philippe Quénel - CIRE Antilles – Guyane. Fort de France.

Mme Jocelyne Boudot - Sous direction de la prévention des risques liés à l'environnement et à l'alimentation – DGS, Paris

<sup>5</sup> "African-American men have a two-fold increased risk of prostatic carcinoma as compared to their Caucasian counterparts and it has been postulated that this is related, in part, to elevated levels of maternal estrogens during early gestation in this population" in Prins GS et al. *Reprod Toxicol*, 23, 374-82, 2007

<sup>6</sup> Mallick S. et al. Prostate cancer incidence in Guadeloupe, a French Caribbean archipelago. *Eur Urol*, 47, 768-72, 2005

<sup>7</sup> cf. la page accessible le 16 août 2007 sur <http://www.artac.info/static.php?op=Accueil.txt&npsd=1>

C. ARTICLE PUBLIÉ DANS L'« INTERNATIONAL JOURNAL OF ONCOLOGY »

INTERNATIONAL JOURNAL OF ONCOLOGY 34: 1037-1044, 2009

## Prostate cancer as an environmental disease: An ecological study in the French Caribbean islands, Martinique and Guadeloupe

D. BELPOMME<sup>1,2</sup>, P. IRIGARAY<sup>2</sup>, M. OSSONDO<sup>3</sup>, D. VACQUE<sup>4</sup> and M. MARTIN<sup>2</sup>

<sup>1</sup>University of Paris V and Department of Medical Oncology, European Hospital Georges Pompidou (HEGP);

<sup>2</sup>Cancer Research Center, Association for Research and Treatments Against Cancer (ARTAC),

F-75015 Paris, France; <sup>3</sup>Anatomopathology Laboratory, Centre Hospitalier Universitaire de Fort de France,

French West Indies, F-97200 Fort de France, Martinique; <sup>4</sup>Department of Medical Oncology,

Centre Médico-Social Joseph Pitat, French West Indies, F-97100 Basse Terre, Guadeloupe

Received November 14, 2008; Accepted December 19, 2008

DOI: 10.3892/ijo\_00000229

**Abstract.** Using a transdisciplinary methodological approach we have conducted a multifactorial analysis in Martinique and Guadeloupe in order to elucidate the aetiology of prostate cancer. In 2002, world age standardized rates of prostate cancer were 152 new cases per 100,000 person-years in the two islands; one of the highest worldwide rates and much higher than those reported for other Caribbean islands and metropolitan France. Using a linear regression analysis, we found that the growth curves of incidence rates for Martinique and metropolitan France have been significantly diverging since 1983. That these curves are not parallel suggests that although a Caribbean genetic susceptibility factor may be involved in carcinogenesis, this factor cannot *per se* account for the observed growing incidence. On the basis of mapping analysis of soil pollution, we further showed that water contamination by pesticides originates from banana plantations. Moreover, we have established retrospectively that general population subjects investigated in 1972 in Martinique for the presence of organochlorinated pesticides in their adipose tissue had been contaminated by extremely high levels of DDT, DDE,  $\alpha$ ,  $\beta$  and  $\gamma$ HCH, aldrin and dieldrin. Our study leads to the conclusion that the growing incidence of prostate cancer cannot be related either to a modification of ethnographic factors nor to a change in lifestyle and therefore suggests that environmental factors such as the intensive and prolonged exposure to carcinogenic, mutagenic and reproductive toxin pesticides may cause prostate cancer.

### Introduction

In Western countries, prostate cancer is the most frequent non-cutaneous cancer and the second cause of cancer death in

men. Each year, there are presently ~300,000 and 218,000 new cases, respectively in Europe and the USA (1,2). Although the recent use of screening detection in addition to therapeutic progress may have contributed to a decrease in mortality (3), this cancer is still responsible for the yearly death of ~68,000 men in Europe and of 30,000 men in the USA (1,2). In most countries, the mean age at diagnosis is 65-70 years and the late discovery of this cancer, often combined with a slow rate of progression results in most patients dying from other causes. Nevertheless, currently, 10 to 20% of prostate cancer patients still die of their cancer, regardless of treatment (2,4).

Although prostate cancer is now the most commonly diagnosed cancer in men in Western countries, its aetiology remains unclear. The most consistent risk factors are advancing age, family history and ethnic origin (5,6). However, risk factors are not necessarily cancer causing agents, i.e. agents directly involved in the carcinogenesis process, but are most often factors that contribute to genetic susceptibility and/or to exposure to carcinogens. Moreover, although environmental factors have not yet been clearly established (5,7), prostate cancer, as it is generally the case for any cancer, is believed to result from a multifactorial process involving both genetic and environmental components (8).

Prostate cancer has become very frequent in Martinique and Guadeloupe and these two places are presently regarded as having one of the highest world age standardized incidence rates (9,10). Martinique and Guadeloupe are two tropical islands in the French West Indies. Their relative geographical isolation, their limited land surface (1080 km<sup>2</sup> for Martinique and 1703 km<sup>2</sup> for Guadeloupe), the low number of inhabitants (393,000 for Martinique and 450,000 for Guadeloupe), a similar health care system and medical practice as in metropolitan France, the possibility of determining environment- and/or lifestyle-related factors and their time-related modifications: all these factors explain why Martinique and Guadeloupe constitutes a particularly relevant model for the investigation of prostate cancer causing agents.

Based on a transdisciplinary approach, our multifactorial study had three interdependent objectives: to evaluate the incidence rates of prostate cancer in Martinique and Guadeloupe, during the last 25 years and to compare their

Correspondence to: Professor D. Belpomme, ARTAC, 57-59 rue de la convention, 75015 Paris, France  
E-mail: artac.cerc@wanadoo.fr

**Key words:** prostate cancer, environmental disease

evolution with metropolitan France; analyze the geographical distribution of incidence rates, in order to determine whether local environment-related risk factors can be highlighted; and to carry out a retrospective analysis of the agricultural use of pesticides and of the resulting contamination of populations in order to determine whether pesticides may be involved in prostate carcinogenesis.

#### Materials and methods

**Data collection.** Data on which this study is based come from available official documents, scientific publications and specific investigations. For the determination of incidence rates, all prostate cancer cases diagnosed between 1995 and 2002 in Guadeloupe and between 1983 and 2002 in Martinique, i.e. 2104 cases and 4613 cases respectively have been included. For Martinique, we used data from the French Institute of Sanitary Control (Institut national de Veille Sanitaire, InVS). These data have been derived from the Martinique cancer registry held by AMREC, the Martinique Association for Epidemiological Research on Cancer (11). In the absence of a cancer registry for Guadeloupe, we considered data published by urologists of the University Hospital of Pointe-à-Pitre in Guadeloupe (9). Although the evolution of incidence rates for prostate cancer in Guadeloupe tends to be similar to the one in Martinique, we could not use published data from Guadeloupe for comparison, because these data were established without using the standardized procedures and criteria set up by the French National Cancer Registry (12). In addition, because all official data were not available, we were obliged to restrict our analysis to the period 1983-2002 for Martinique and to 1978-2002 for metropolitan France.

All incidence rates have been standardized to the world standard population of 1976. For comparison with metropolitan France, we used data from the French National Cancer Registry, which provides incidence rates from 11 metropolitan departmental registries. These registries are those from which the national extrapolated incidence rates of prostate cancer in metropolitan France are based on. For international comparison, we used incidence rates from the Globocan 2002 database of the International Agency for Research on Cancer (IARC) (13). Mapping of prostate cancer incidence rates according to case residence has been obtained from the cancer registry of AMREC for Martinique, whilst for Guadeloupe a similar investigation was carried out using data collected by the department of medical informatics of the University Hospital of Pointe-à-Pitre. Moreover, in order to correlate the localization of prostate cancer with that of banana plantations on the two islands, we used mapping as determined by the bureau of geological and mining resources (Bureau des ressources géologiques et minières, BRGM) which is the leading French public institution for the sustainable management of natural resources and surface/subsurface risks. Also, in order to interpret the geographical distribution of prostate cancer incidence rates in Martinique, we analyzed specifically water supply conditions since 1944, using information available from the French Institute for Environment (Institut français de l'environnement, IFEN) and from the Regional Department for Environment (Direction

Regionale de l'Environnement, DIREN), two French organisations involved in the control of environmental pollutants.

The amount, time trends and types of pesticides used in Martinique have been determined from official documents and published data (14) and by the means of a specific investigation conducted by one of us in 1972 (15). Concentrations of 1,1,1-trichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)ethane (DDT), its metabolite, 1, 1-dichloro-2, 2-bis (p-chlorophenyl)-ethylene (DDE),  $\alpha$ ,  $\beta$  and  $\gamma$  isomers of hexachlorocyclohexane (HCH), aldrin and dieldrin were measured in the adipose tissue of 36 subjects hospitalized for benign diseases in Martinique. There were 25 females and 11 males of whom, 28 were adults (20-68 years old) and 8 were children (11-16 years old). Mean age was 34 years. The 36 subjects tested were from all parts of the islands. Benign diseases included appendicitis, salpingitis, hernia, fractures and benign ovary or kidney cysts. Fat samples of 3 to 5 cm<sup>3</sup> were taken from the abdominal subcutaneous region and the intra-abdominal tissues of 17 and 19 subjects respectively. Samples were collected, under aseptic conditions stored in -20°C and analyzed using high pressure gas chromatography.

**Data processing and statistical analysis.** We used a 3 step methodology. In the first step, we compared the evolution of prostate cancer incidence rates in Martinique with that of metropolitan France, based on data obtained from the 11 aforementioned metropolitan departmental registries. Hence, the overall incidence curve for Martinique was compared to the one extrapolated for overall metropolitan France.

Furthermore, in order to determine the best model fitting incidence growth curves, we checked for growth homogeneity for each of the 11 metropolitan departmental registries and for the registry of Martinique. For modelisation, we used a linear regression analysis and determined curve equations according to the best value obtained for the determination coefficient (R<sup>2</sup>). For comparison, we used rights instead of exponential curves and calculated the slope of incidence growth curves for each registry.

Statistical analysis consisted in the calculation of the standard deviation, based on real values obtained from the 11 departmental registries, while for Martinique, real values were compared with their corresponding values in the curve.

In the second step, we searched for a possible geographical correlation between the distribution of standardized incidence ratios (SIR) of prostate cancer and the agricultural use of pesticides. Indeed, in Martinique and Guadeloupe the tropical climate, while being suitable for crop growth also favours pests. This situation results in the use of large amounts of numerous pesticides on banana plantations. We thus undertook a specific mapping analysis, comparing the soil pollution distribution by several pesticides including BHC and chlordane, with the local distribution of prostate cancer incidence rates according to SIR. Since water is a vehicle for pesticides, we also examined precisely the water distribution in Martinique.

Finally, in the third step, using available data, we undertook a retrospective analysis of the amount and types of pesticides used in the two islands. We took into consideration, as chronological indicator, the results that we obtained in

Table I. Incidence of prostate cancer in 2002 in Caribbean, metropolitan France, Sweden, USA, Martinique and Guadeloupe.

Region	Prostate cancer incidence <sup>a</sup>	Life expectancy at birth (males) <sup>b</sup>
Caribbean		
Cuba	28.2	75
Haiti	38.1	53
Jamaica	42.4	70
Trinidad and Tobago	60.5	67
Bahamas	65.3	70
Dominican Republic	85.3	65
Barbados	99.7	71
Porto Rico	100.1	-
Metropolitan France	75.3	77
Metropolitan departments		
Bas-Rhin	69.34	75
Calvados	72.12	74.5
Doubs	47.53	75.6
Isère	70.70	76.3
Somme	52.26	73.3
Turn	80.77	76.4
Sweden	90.9	79
USA	124.8	75
Martinique	152.7	75.3
Guadeloupe	152.3	74.3

<sup>a</sup>World standardized rates per 100,000; data source obtained from Globocan 2002 (13). <sup>b</sup>Data source obtained from Score santé (46) (year 1999) for Guadeloupe, Martinique and the other French departments and from WHO Statistical Information System (47) (year 2005) for the other Caribbean countries, Sweden and USA.

1972, which revealed the presence of pesticide residues in the adipose tissue of Martinicans.

**Results**

*The growing incidence of prostate cancer*

*Comparison with metropolitan France and other countries.* As indicated in Table I, the world age standardized incidence rate of prostate cancer in 2002 in Guadeloupe is similar to that obtained in Martinique: 152 per 100,000. The incidence rates for Martinique and Guadeloupe appear to be much higher than those reported by IARC for other Caribbean countries. Moreover, incidence rates in the two islands reached values twice the ones obtained from metropolitan France (152 vs. 75/100,000) and are much higher than the ones in Sweden, which has the highest incidence rate of prostate cancer in Europe (13). Prostate cancer incidence rates in the two French Caribbean islands are even higher than the ones in the USA

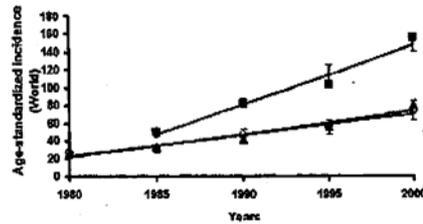


Figure 1. Evolution of the incidence rates of prostate cancer in Martinique ■ in comparison with the ones in 11 metropolitan departmental registries ▴ and overall metropolitan France ▲. Although the best modelisation was found to fit exponential growth equations (see text), we evaluated the divergence of the different incidence growth curves, by using rights instead of exponentials. For rights, values of R<sup>2</sup> were 0.9675 for Martinique, 0.9391 for the 11 metropolitan departmental registries and 0.9641 for overall metropolitan France.

(all races included), but tends to be similar to incidence rates observed in black Americans living in the USA and in first generation black Caribbeans and black Africans living in the UK (16).

Fig. 1 indicates that the growth curve of prostate cancer incidence rates during the period 1983-2002, in Martinique differs significantly from the one observed in metropolitan France, as determined from the 11 metropolitan departmental registries. The latter curve fits in perfectly with the extrapolated curve for overall metropolitan France. We found that the rise in incidence might be at constantly increasing rates. Using a linear regression analysis, we found values of R<sup>2</sup> of 0.9779 for Martinique, of 0.9816 for the 11 metropolitan departmental registries and of 0.9928 for overall metropolitan France for the exponential model. However, although the best modelisation was found to fit exponential growth equations, we considered it more convenient to evaluate rights instead of exponentials to evaluate the divergence of the different incidence growth curves. In this case, growth equations in the simple form of y=ax+b were y=6.724x-4674.930 for Martinique, y=2.373x-4674.931 for the 11 metropolitan French departments and y=2,646x-5217.930 for overall Metropolitan France. As indicated in Fig. 1, the slope of the growth curve of prostate cancer incidence rates in Martinique is significantly diverging since 1985 from the one in the 11 metropolitan French departments and from the one in overall metropolitan France. We found that the slope of the incidence growth curve for Martinique was 6.724±0.871, whereas the mean slope of the incidence growth curve for the 11 metropolitan registries was only 2.373±0.2648.

*Geographical distribution of prostate cancer.* Accurate mapping of prostate cancer incidence rates in Guadeloupe was unfortunately not possible owing to incomplete data. However, we observed that in Martinique although soil pollution by BHC and chlordane are mostly situated in the North part of the island (Fig. 2A), paradoxally the highest incidence rates of prostate cancer were found to be localized in the South-Western part of the island (Fig. 2B). As indicated in Fig. 2C while the North and the South-East of Martinique

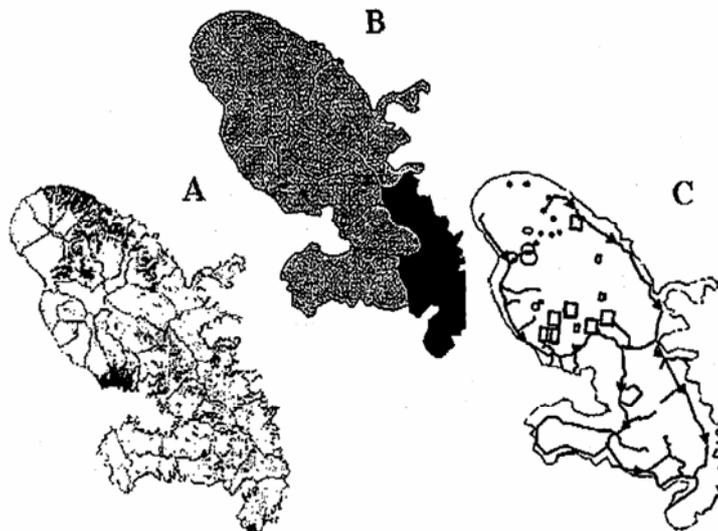


Figure 2. Soil pollution by pesticides (A), distribution of standardized incidence ratios (SIR) of prostate cancer (B) in Martinique and fresh water distribution (C). (A) Localization of soil pollution by Chlordecone (mg/kg) according to BRGM. Localisation is similar for Chlordecone. (Grey) <0.1 mg/kg; (green) 0.1-0.5 mg/kg; (yellow) 0.5-1 mg/kg; (red) 1 mg/kg; (white) not studied classes; (dark grey) Urban. Water. (B) Distribution of Standardized Incidence Ratio (SIR) of prostate cancer (grey and black) 0.85-0.95; 0.95-1.05; (dark grey and black) >1.15 according to AMREC. (C) Fresh water distribution according to BRGM.  $\blacktriangleright$  Corresponds specifically to natural water springs coming from mountains (Montagne Pele)  $\square$  corresponds specifically to drilling water. Arrows indicate ways of freshwater distribution.

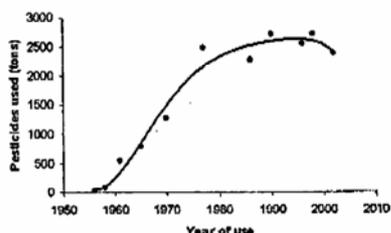


Figure 3. Amounts of pesticides used in Martinique.

were supplied with water coming from other sources, according to official mapping, we further observed fresh water distribution and found that the South-West of Martinique was specifically supplied with water coming from rivers located in the northern part of the island, which is covered by pesticide-contaminated banana plantations, as indicated in Fig. 2A.

*Retrospective analysis of pesticides use and human contamination.* Fig. 3 shows the total amount of pesticides (in tones) which have been imported to Martinique since 1955.

Since banana plantations were introduced to the two islands at the same time period, and as the pesticides used were provided by the same companies in both islands, a similar trend was observed for Guadeloupe (data not shown). Table II shows the carcinogenic, mutagenic and reproductive toxin (CMR) or presumed CMR pesticides most used in Martinique and Guadeloupe on banana plantations and which might be involved in prostate carcinogenesis. All except simazine have been classified as possibly carcinogenic by the IARC. Table III further indicates concentrations of pesticides found in the adipose tissue of 36 Martinicans during the 1972 study. An important finding is that all tested subjects, independently of their place of residence on the island, were shown to be contaminated by extremely high doses of DDT and DDE, with extreme values climbing up to 9 mg/kg of DDT and 16 mg/kg of DDE in adults and 8 mg/kg of DDT and 7 mg/kg of DDE in children aged between 11 and 16 years. Similarly, all three isomers of HCH were detected in all tested subjects, but at relatively weaker concentrations, with extreme values rising up to 0.6 mg/kg for  $\alpha$ HCH, 2 mg/kg for  $\beta$ HCH and 0.2 mg/kg for lindane ( $\gamma$ HCH) in adults and up to 0.3 mg/kg for  $\alpha$ HCH and 0.6 mg/kg for  $\beta$ HCH in children. In several subjects, relatively high levels of aldrin and dieldrin were also detected. If individual values of DDT and of its metabolite DDE are added up, in order to estimate the DDT-associated contamination (DDT-AC); and similarly, if individual values of the 3 HCH isomers are summed up in order to estimate the

Table II. CMR and presumed CMR pesticides used since 1955 in Martinique and Guadeloupe.

	On the market	Maximum of use	Withdrawal from the market for agricultural use	Continuation of use	IARC classification
Technical DDT	1939	1960-90	1972		2B
Technical HCH	1940 <sup>a</sup>	1950-60	1988	1998	2B
Lindane	1940 <sup>a</sup>	1950-60	1992		2B
Aldrin/dieldrin	1950 <sup>a</sup>	1960	1972	1992	2B
Chlordecone	1972	1980	1990	1993	2B
Chlordanes	1960 <sup>a</sup>				2B
Perchlordecone (mirex)	1977 <sup>a</sup>	1980	1990		2B
Simazine	1991 <sup>a</sup>		2001		3 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>Official data not available. <sup>b</sup>Simazine, a non-organochlorinated molecule, is associated with an increased risk of prostate cancer (43). Technical DDT is a mixture of the isomers p,p'-DDT (85%), o,p'-DDT (15%) and o,o'-DDT (<1%) and technical HCH, a mixture of the isomers  $\alpha$ ,  $\beta$  and  $\gamma$ . Chlordanes include trans-chlordane, cis-chlordane, trans-nonachlor, cis-nonachlor and heptachlor.

Table III. Mean concentrations and extreme values of organochlorinated pesticides in the adipose tissue of normal subjects in 1972 in Martinique.<sup>a,b</sup>

	DDT	DDE	$\alpha$ HCH	$\beta$ HCH	$\gamma$ HCH
16-68 years (28)	2.5 (0.7-9)	2.66 (0.3-16)	0.14 (0.01-0.6)	0.30 (0.06-2)	0.10 (0.03-0.24)
11-16 years (6)	1.1 (0.8-8)	2 (1.4-7)	0.14 (0.04-0.3)	0.36 (0.14-0.6)	0.2 -

<sup>a</sup>Values are expressed in mg/kg of lipids extracted from adipose tissue. <sup>b</sup>Detection of aldrin and dieldrin was negative in most subjects but positive in several subjects where concentration mean values were between 0.05 and 0.08 mg/kg.

HCH-associated contamination (HCH-AC), then in the adipose tissue of all subjects, the mean values obtained are 4.1 mg/kg and 0.44 mg/kg for DDT-AC and HCH-AC, respectively. These mean values represent considerably high levels of human contamination by these two organochlorines.

**Discussion**

Prostate cancer incidence is steadily increasing in all industrialized countries, where the rise is commonly attributed to improvement in screening detection and to population aging (17). We have previously analysed the effect of these two factors on prostate cancer incidence, concluding that improvement in screening detection by the routine use of Prostate-Specific Antigens (PSA) test cannot *per se* fully account for the currently growing incidence of this cancer (18). Similarly, we have pointed out that increase in life expectancy cannot explain why rising prostate cancer incidence affects all age categories (19), why it is more perceptible in young people than in the elderly (20) and why it occurs at an earlier stage in life (21).

The present study tends to confirm our previous analysis (18,19). A major new finding is that the incidence rates of prostate cancer in Martinique and Guadeloupe are much higher

than in metropolitan France (Table I) and that the curves of growing incidence diverge between those areas (Fig. 1). Since medical practice in the two French Caribbean islands such as the routine use of the PSA-based screening test does not differ from that in metropolitan France, it is unlikely that the difference observed in incidence rates is due to improved screening techniques. Similarly, since life expectancy of the population in Martinique and Guadeloupe does not significantly differ from the one in Metropolitan France (Table I), it clearly appears that aging cannot *per se* account for the difference in incidence.

Therefore, as neither screening detection or aging can be set forth to explain the differences in prostate cancer occurrence, we looked for other possible causes.

Prostate cancer is a type of cancer for which family history has been clearly identified. Genetic susceptibility factors have been thus considered first because they appear to be frequently involved (8,22). Unfortunately, search for specific genetic factors has led to the determination of dozens of different loci or genes of hereditary susceptibility (23), so genetic investigations tend to be extremely complex. Ethnographic factors have also been set forth (16,24). The incidence of prostate cancer varies substantially across ethnic groups, with Afro-Americans having the highest rates worldwide, with

Caucasians showing intermediate rates and Asians the lowest rates (25).

An ethnographic factor of genetic susceptibility has been found to be involved in prostate carcinogenesis in subjects with African ancestry. Even though it is probably the same for the Caribbean population (because of its origin), our study leads us to conclude that this factor cannot *per se* account for the current growing incidence of prostate cancer in Martinique and Guadeloupe, for the following reasons: i) The fact that for the period considered (1983 and 2002), incidence growth curves in Martinique and metropolitan France are not parallel but divergent (Fig. 1). This suggests that although a Caribbean genetic susceptibility factor may be involved in the genesis of prostate cancer, it cannot *per se* account for the observed divergence. Indeed, if an ethnographic factor alone had been causally involved, the curve of growing incidence for Martinique would have been parallel with that of metropolitan France. ii) The drastic increase in prostate cancer incidence observed since 1983 in the two islands, over approximately one generation, cannot be explained by an increase in susceptibility due to gene segregation, as the development period is too short. iii) Furthermore, as indicated in Table I, there is a considerable variation in prostate cancer incidence rates among the different Caribbean islands, even though they are associated with similar ethnographic features. This suggests that factors other than genetics are involved. Moreover, prostate cancer incidence rates in Martinique and Guadeloupe are much higher than those observed in the other Caribbean islands while, with the exception of Haiti, the Dominican Republic and Trinidad and Tobago, similar life expectancy is observed (Table I). iv) Finally, in order to explain the growing incidence of prostate cancer in Martinique, the consideration of genetic factors alone cannot account for the concentration of the highest prostate cancer incidence rates in the South-Western area of this island (Fig. 2B).

These different arguments therefore strongly support the hypothesis that in addition to aging specific non-genetic factors must be considered to account for the growing incidence of prostate cancer in the two French islands.

Considering the concept of carcinogenesis, it clearly appears that the older a person is, the longer his/her exposure period to carcinogens is and hence the greater the probability of cancer occurrence will be (26).

Among non-genetic factors are lifestyle-related factors. For >25 years, epidemiological studies have reported imbalanced diets, alcohol consumption and tobacco smoking as being potential risk factors for prostate cancer (27,28). This hypothesis has been mainly based on migration studies which have shown that people moving from countries with low incidence and/or mortality rates of prostate cancer such as China or Japan, to countries with high prostate cancer incidence rates such as the USA - characterized by significantly higher prostate cancer incidence and mortality than people in the countries of origin (29). Moreover, because the rise of prostate cancer incidence in Asian countries was found to be associated with a gradual adoption of westernized lifestyles, it has been postulated that western diet may be implicated in prostate cancer aetiology (28). Research on dietary factors

has probably generated the most extensive efforts aiming to clarify the role of lifestyle-related factors in prostate carcinogenesis, because factors, such as high fat diets, and high protein and energy intake (30) are thought to induce significant changes in level of endogenous hormones and their metabolites, thus contributing to prostate carcinogenesis. Hence considering prostate cancer as an hormone-dependent tumor, it has been hypothesized that sex steroid hormones, such as androgens and estrogens, may be regarded as intermediates between dietary factors and molecular targets through the process of carcinogenesis (31). Unfortunately, despite many efforts, the role of dietary factors and other lifestyle-related factors in prostate carcinogenesis still remains elusive (32), with the possible exception of heterocyclic amines related to carbonization of food, among which 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo [4,5-b] pyridine (PhIP) has been the most studied chemical for its carcinogenic properties (33). However, such cooking methods are not common in the two islands and no epidemiological data have clearly pointed out the role of PhIP in the genesis of human prostate cancer. Furthermore, if we consider that a Western diet coming from metropolitan France has been introduced into Martinique and Guadeloupe during the last decades, this new risk factor is not relevant, since it cannot *per se* account for the difference in growing incidence of prostate cancer observed between metropolitan France and the two islands.

We have also previously distinguished environmental factors from lifestyle-related factors (18,19), defining environmental factors as physical, chemical and biological carcinogens or co-carcinogens and listed environmental carcinogens that are presently recognized as such by International cancer research agencies (34).

Several types of chemical agents (including CMRs), acting as endocrine disruptors have been found to be associated with prostate cancer occurrence, but their causal role in prostate carcinogenesis has not yet been proven. Among these substances, organochlorinated pesticides are of major health concern, because they can persist in the environment, concentrate in the food chain and accumulate in the adipose tissue from which they can be released into blood circulation and target peripheral tissues during carcinogenesis (35). Many, but not all epidemiological studies, have shown that chronic exposure to some pesticides or to some pesticide cocktails is associated with a significant increase in prostate cancer risk (36,37).

Our retrospective analysis leads to the conclusion that several types of CMR or presumed CMR pesticides, including DDT, HCH, chlordane, aldrin, dieldrin, chlordecone and simazine (Table II) have been used in great quantities since 1955 in Martinique and Guadeloupe (14,38) and that several of them, used between 1955 and 1970, have been detected in the adipose tissue of all the subjects tested in our 1972 study (Table III). Subjects then showed similar considerably high levels (up to several mg/kg), as in other studies (39). Other authors have reported that exposure to organochlorinated pesticides is associated with an increased risk of prostate cancer (40,41) and that among the different pesticides used intensively in Martinique and Guadeloupe, DDT and DDE (42,41), lindane (43), aldrin and dieldrin (41), chlordane (41),

heptachlor (41.43), oxychlorthane (40.44) and simazine (43) have been found to be associated with a significantly increased risk of prostate cancer and/or have been detected at significantly higher levels in prostate cancer patients than in non-cancer patients. Moreover, the increased prostate cancer risk associated with many of the afore-mentioned pesticides has been observed mostly in subjects with a family history of prostate cancer (41), a finding which suggests that exposure to pesticides in genetically susceptible subjects increases the risk of prostate cancer. Although our data suggest that several pesticide types, including DDT and HCH, may have been implicated in the genesis of prostate cancer in Martinique and Guadeloupe, we cannot exclude that other CMR substances, including other types of pesticides, polychlorobiphenyls (40.44) and polychlorinated aromatic hydrocarbons (45) may also have been involved.

The role of such other factors might be suggested by our paradoxical observation showing that in Martinique most banana plantations are located in the Northern part of the islands, while the highest prostate cancer incidence rates were found in the South-Western part of the island (Fig. 2A and B). However, analysing official data did not suggest any specific local factors, such as farming, road traffic or industrial activities, which could have accounted for the higher increase in prostate cancer incidence in the South-Western Martinique (data not shown). By contrast, a retrospective inquiry on the history of fresh water distribution for the Southern Martinique, pointed out that since 1944, fresh water distributed specifically to the South-West of the Martinique was directly issued from polluted rivers located in banana plantation areas. Consequently, our interpretation is that people living in South-Western Martinique may have been permanently contaminated by high pesticide levels coming from banana plantations. As for people living in the other parts of the Island, their use of a different fresh water source would have been less contaminated by pesticides (Fig. 2C).

This interpretation is reinforced by the fact that the different pesticides used in banana plantations that have been detected in 1972 at very high concentration in the adipose tissue of Martinicans, concerned people living in the South as well as in the North of the island. Indeed, this finding can be easily explained by the fact that the main source of pesticide exposure is from diet, that local food may be contaminated by multiple pesticide residues, and that in general, islands may be characterized by a faster and wider diffusion of chemical pollutants as compared to continental countries such as metropolitan France, which may be associated with more efficient detoxifying ecosystems.

Therefore, on the basis of the afore-mentioned data, we hypothesize that some pesticides, such as those indicated in Table II or some pesticide cocktails may have been implicated in the growing incidence of prostate cancer in Martinique and Guadeloupe, and more generally that pesticides may cause prostate cancer.

#### Acknowledgements

This study was supported by a specific grant from ARTAC. Moreover, this work was made possible by donations from

patients from Martinique and metropolitan France. We are grateful to R. Clapp (US), A. Sasco (France) and T. Tweedale (UK) for their scientific contribution and for having reviewed this work.

#### References

1. Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanuc M, Colombet M and Boyle P: Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 18: 581-592, 2007.
2. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J and Thun MJ: Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin* 57: 43-66, 2007.
3. Collin SM, Martin RM, Metcalfe C, Gunnell D, Albertsen PC, Neal D, *et al*: Prostate-cancer mortality in the USA and UK in 1975-2004: an ecological study. *Lancet Oncol* 9: 445-452, 2008.
4. Kvale R, Auvinen A, Adami HO, Klint A, Hernes E, Moller B, *et al*: Interpreting trends in prostate cancer incidence and mortality in the five Nordic countries. *J Natl Cancer Inst* 99: 1881-1887, 2007.
5. Grönberg H: Prostate cancer epidemiology. *Lancet* 361: 859-864, 2003.
6. Nelson WG, De Marzo AM and Isaacs WB: Prostate cancer. *N Engl J Med* 349: 366-381, 2003.
7. Crawford ED: Epidemiology of prostate cancer. *Urology* 62 (Suppl 1): 3-12, 2003.
8. Schaid DJ: The complex genetic epidemiology of prostate cancer. *Hum Mol Genet* 13: R103-R121, 2004.
9. Mallick S, Blanchet P and Mulliger I: Prostate cancer incidence in Guadeloupe, a French Caribbean archipelago. *Eur Urol* 47: 769-772, 2005.
10. Dieye M, Veronique-Baudin J, Draganescu C and Avaloux H: Cancer incidence in Martinique: a model of epidemiological transition. *Eur J Cancer Prev* 16: 95-101, 2007.
11. AMREC: L'incidence et la mortalité par cancer en Martinique de 1996 à 2000; Monographie du Registre des Cancers de la Martinique pp137-143, 2004.
12. Remontet L, Buemi A, Velten M, Jouglu E and Esteve J: Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000. In: *VS*, 2003.
13. Ferlay J, Bray F and Pisani DM: *GLBOCAN 2002. Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide*. IARC press, Lyon. Available at: <http://www-dep.iarc.fr> [accessed 1 April 2008].
14. Boeque G and Franco A: Pesticide contamination of the coastline of Martinique. *Mar Pollut Bull* 51: 612-619, 2005.
15. Martin M: Les pesticides Organochlorés. Recherches des résidus dans le tissu adipeux humain et animal en Martinique. PhD Medical Thesis, INRA Antilles-Guyane, 1973.
16. Ben-Shlomo Y and Kuh D: A life course approach to chronic disease epidemiology: conceptual models, empirical challenges and interdisciplinary perspectives. *Int J Epidemiol* 31: 285-293, 2002.
17. Hankey BF, Feuer EJ, Clegg L-X, Hayes RB, Legler JM, Prorok PC, Ries LA, *et al*: Cancer surveillance series: interpreting trends in prostate cancer - part I: Evidence of the effects of screening in recent prostate cancer incidence, mortality, and survival rates. *J Natl Cancer Inst* 91: 1017-1024, 1999.
18. Belpomme D, Irigaray P, Sasco AJ, Newby JA, Howard V, Clapp R, *et al*: The growing incidence of cancer: role of lifestyle and screening detection (Review). *Int J Oncol* 30: 1037-1049, 2007.
19. Irigaray P, Newby JA, Clapp R, Hardell L, Howard V, Montagnier L, *et al*: Lifestyle-related factors and environmental agents causing cancer: an overview. *Biomed Pharmacother* 61: 640-658, 2007.
20. Post PN, Stockton D, Davies TW and Coebergh JW: Striking increase in incidence of prostate cancer in men aged <60 years without improvement in prognosis. *Br J Cancer* 79: 13-17, 1999.
21. Newby JA, Busby CC, Howard CV and Platt MJ: The cancer incidence temporality index: an index to show temporal changes in the age of onset of overall and specific cancer (England and Wales, 1971-1999). *Biomed Pharmacother* 61: 623-630, 2007.
22. Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, Liudou A, Kaprio J, Koskenvuo M, *et al*: Environmental and heritable factors in the causation of cancer - analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med* 343: 78-85, 2000.
23. Eccles RA, Kotc-Jarai Z, Giles GG, Olama AA, Guy M, Jugurnauth SK, *et al*: Multiple newly identified loci associated with prostate cancer susceptibility. *Nat Genet* 40: 316-321, 2008.

24. Robbins AS, Whittemore AS and Van Den Eeden SK: Race, prostate cancer survival, and membership in a large health organization. *J Natl Cancer Inst* 90: 986-990, 1998.
25. Miller BA, Kolonel LN, Bernstein L, Young JL, Swanson GM Jr, West D, *et al.*: Racial/Ethnic Patterns of Cancer in the United States 1988-1992, National Cancer Institute, NIH Publ. No. 96-4104, Bethesda, MD, 1996.
26. Armitage P and Doll R: The age distribution of cancer and a multi stage theory of carcinogenesis. 1954. *Int J Epidemiol* 33: 1174-1179, 2004.
27. Kolonel LN: Fat, meat, and prostate cancer. *Epidemiol Rev* 23: 72-81, 2001.
28. Shirai T, Asamoto M, Takahashi S and Imaida K: Diet and prostate cancer. *Toxicology* 181-182: 89-94, 2002.
29. Cook LS, Goldoft M, Schwartz SM and Weiss NS: Incidence of adenocarcinoma of the prostate in Asian immigrants to the United States and their descendants. *J Urol* 161: 152-155, 1999.
30. Kolonel LN, Nomura AM and Cooney RV: Dietary fat and prostate cancer: current status. *J Natl Cancer Inst* 91: 414-428, 1999.
31. Carruba G: Estrogen and prostate cancer: an eclipsed truth in an androgen-dominated scenario. *J Cell Biochem* 102: 899-911, 2007.
32. Park SY, Murphy SP, Wilkens LR, Henderson BE and Kolonel LN: Fat and meat intake and prostate cancer risk: the multicohort study. *Int J Cancer* 121: 1339-1345, 2007.
33. Stuart GR, Holcroft J, de Boer JG and Glickman BW: Prostate mutations in rats induced by the suspected human carcinogen 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine. *Cancer Res* 60: 266-268, 2000.
34. Belpomme D, Irigaray P, Hardell L, Clapp R, Montagnier L, Epstein S, *et al.*: The multitude and diversity of environmental carcinogens. *Environ Res* 105: 414-429, 2007.
35. Irigaray P, Newby JA, Lacomme S and Belpomme D: Overweight/obesity and cancer genesis: more than a biological link. *Biomed Pharmacother* 61: 665-678, 2007.
36. Van Maele-Fabry G and Willems JL: Prostate cancer among pesticide applicators: a meta-analysis. *Int Arch Occup Environ Health* 77: 559-570, 2004.
37. Bassil KL, Vakil C, Sanborn M, Cole DC, Kaur JS and Kerr KJ: Cancer health effects of pesticides: systematic review. *Can Fam Physician* 53: 1704-1711, 2007.
38. IFEN (Institut Français de l'Environnement). Les pesticides dans les eaux. Données 2005. n°9, 2007.
39. Waliszewski SM, Aguirre AA, Infanzon RM, Silva CS and Sillico J: Organochlorine pesticide levels in maternal adipose tissue, maternal blood serum, umbilical blood serum, and milk from inhabitants of Veracruz, Mexico. *Arch Environ Contam Toxicol* 2001: 432-438, 2001.
40. Ritchie JM, Vial SL, Huortes J, Guo H, Reedy VE and Smith EM: Organochlorines and risk of prostate cancer. *J Occup Environ Med* 45: 692-702, 2003.
41. Alavanja MC, Samanic C, Dosemeci M, Lubin J, Tarone R, Lynch CF, *et al.*: Use of agricultural pesticides and prostate cancer risk in the Agricultural Health Study cohort. *Am J Epidemiol* 157: 800-814, 2003.
42. Settimi L, Masina A, Andron A and Axelson O: Prostate cancer and exposure to pesticides in agricultural settings. *Int J Cancer* 104: 458-461, 2003.
43. Mills PK and Yung R: Prostate cancer risk in California farm workers. *J Occup Environ Med* 45: 249-258, 2003.
44. Hardell L, Andersson SO, Carlberg M, Bohr L, van Bavel B, Lindström G, *et al.*: Adipose tissue concentrations of persistent organic pollutants and the risk of prostate cancer. *J Occup Environ Med* 48: 700-707, 2006.
45. Rybicki BA, Nock NL, Savera AT, Tang D and Rundlet A: Polycyclic aromatic hydrocarbon-DNA adduct formation in prostate carcinogenesis. *Cancer Lett* 239: 157-167, 2006.
46. Score santé for French Caribbean and other department. Available: [http://www.fnors.org/scoreprod/synthesefinalcorfr.aspx?lib=chk\\_o41-01-01-11-01%2c](http://www.fnors.org/scoreprod/synthesefinalcorfr.aspx?lib=chk_o41-01-01-11-01%2c)
47. WHO Statistical Information System (WHOSIS). Core Health Indicators Available: [http://www.who.int/whosis/database/core/core\\_select.cfm?strISO3\\_slect=SWE&strIndicator\\_select=LE\\_X0Male&intYear\\_select=latest&language=english](http://www.who.int/whosis/database/core/core_select.cfm?strISO3_slect=SWE&strIndicator_select=LE_X0Male&intYear_select=latest&language=english).

**D. LES OBSERVATIONS SUR L'ARTICLE PUBLIÉ DANS  
L'« INTERNATIONAL JOURNAL OF ONCOLOGY »**

**Note rédigée par Hervé Azaloux, Pascal Blanchet, Moustapha Diève, Luc Multigner**

**Fort de France, 30 mars 2009**

**Professeur Hervé Azaloux**

Professeur à l'Université des Antilles et de la Guyane  
Chef du service Médecine Nucléaire - Oncologie au CHU de Fort de France, Martinique

**Professeur Pascal Blanchet**

Professeur à l'Université des Antilles et de la Guyane  
Chef du service d'urologie au CHU de Pointe à Pitre/Abymes, Guadeloupe

**Docteur Moustapha Diève**

Responsable scientifique du registre du cancer de la Martinique

**Docteur Luc Multigner**

Responsable scientifique de l'Unité G25 de l'Insem en Guadeloupe

Une récente publication parue en mars 2009 aborde la question relative à l'existence d'un lien possible entre la pollution des sols aux Antilles par des pesticides et la survenue du cancer de la prostate [1]. Dans un premier temps les auteurs affirment que l'augmentation de l'incidence du cancer de la prostate au cours des dernières décennies est plus élevée en Martinique qu'en France dite métropolitaine. Dans un deuxième temps les auteurs tentent d'établir une corrélation dite écologique entre la distribution géographique de l'incidence du cancer de la prostate en Martinique et la cartographie des sols pollués par des pesticides d'une part et le système de distribution des eaux de consommation d'autre part. Finalement, ils concluent que seule l'exposition aux pesticides peut expliquer la différence qu'ils observent dans la progression de l'incidence de la maladie entre la Martinique et la France métropolitaine.

**Les auteurs présentent sous la forme de résultats originaux des informations produites et publiées auparavant par des médecins, cliniciens et chercheurs, martiniquais et guadeloupéens.**

Les auteurs affirment que leurs travaux sont à l'origine d'une « découverte majeure, que l'incidence du cancer de la prostate en Martinique et en Guadeloupe est bien plus élevée qu'en France métropolitaine » (voir publication en anglais) alors que ces constatations ont déjà été publiées auparavant dans la littérature scientifique ou médicale internationale [2-4].

Les auteurs présentent des valeurs, sans unité de mesure, qu'ils interprètent comme correspondant à l'évolution temporelle de l'incidence du cancer de la prostate en Martinique et en France métropolitaine sans mentionner que les taux annuels moyens d'évolution de l'incidence de la maladie en Martinique et en France métropolitaine, exprimées en pourcentage, ont déjà été publiés auparavant dans la littérature scientifique ou médicale internationale [3, 6].

La présentation, tout comme une grande partie des données, du tableau I ainsi que la figure 2c proviennent de travaux antérieurs [2, 3] sans que les auteurs ne citent dans les légendes du tableau ou de la figure, ni la référence originale, ni leurs auteurs.

Les auteurs affirment que l'augmentation de l'incidence du cancer de la prostate au cours des dernières décennies est plus élevée en Martinique qu'en France métropolitaine.

La procédure employée pour estimer l'évolution temporelle de l'incidence, calcul d'une régression linéaire simple avec en abscisse certaines années et en ordonnée les incidences standardisées correspondantes, est totalement inappropriée. Cette procédure suppose une hypothèse forte de linéarité qui est difficilement vérifiée en pratique dans le contexte de l'épidémiologie des cancers. Cette vérification n'a pas été faite dans la publication.

Des méthodes statistiques appropriées, et recommandées par le Centre International de Recherche sur les Cancers (CIRC) de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), existent depuis les années 1990. Les plus utilisées sont celles estimant les tendances temporelles par modélisation de l'âge, de la période et la cohorte de naissance (modèles âge-période-cohorte). Ces méthodes permettent d'éviter des estimations fallacieuses

En utilisant des procédures validées comme celles indiquées ci-dessus, le registre des cancers de la Martinique a publié les taux annuels moyens d'évolution de l'incidence du cancer de la prostate. Pour la période 1981 à 2000, ce taux est de 5,65 % et pour la période de 1983 à 2002 de 5,9 % [3]. En France dite métropolitaine, pour la période entre 1978 et 2000, le taux a été estimé à 5,33 % [6], c'est-à-dire semblable à celui de la Martinique.

De nombreuses données rapportées par les auteurs sont inexactes ou bien sont citées sans qu'une référence puisse permettre de les vérifier.

Dans le tableau I, les données d'incidence du cancer de la prostate en France métropolitaine et dans 6 départements français sont incorrectement rapportées comme provenant de la base Globocan du CIRC-OMS pour l'année 2002. En fait, les données présentées pour la France métropolitaine correspondent à l'année 2000 [7] alors que celles des 6 départements cités proviennent du réseau Francim et correspondent à l'année 1997 [8].

Dans le tableau II, les auteurs classent incorrectement l'aldrine et la dieldrine. Ces pesticides sont classés par le CIRC-OMS en catégorie 3 (*inclassable quant à sa cancérogénicité pour l'homme*) et non pas en catégorie 2B (*l'agent est peut-être cancérogène pour l'homme*) [9].

Parmi les pesticides cités sur le tableau II, aucune référence ne soutient que le chlordane ou le mirex (employé dans le passé en Guadeloupe pour lutter contre la fourmi – manioc) ai été employé ou préconisé dans la culture bananière aux Antilles. En l'absence de références, l'exactitude de nombreuses autres données ne peut être vérifiée. Certaines informations sont citées comme étant « *données officielles non disponibles* » (voir publication en anglais). De quelle manière les auteurs ont eu accès à des informations non disponibles ?

Sous le titre de « *substances cancérogènes, mutagènes ou reprotoxiques* », le tableau II regroupe une liste de 9 pesticides. Cette appellation, qui correspond à une classification des substances chimiques de l'Union Européenne et dont la dernière mise à jour date du 21 aout 2008, ne classe pas le lindane comme cancérogène, aucun de ces 9 pesticides comme mutagène et seulement le mirex comme reprotoxique [10].

Les auteurs présentent des données relatives à la contamination par des pesticides de prélèvements de graisse obtenus en 1972 chez des sujets martiniquais, sans citer dans la

publication ni la référence de l'article original paru en 1973 dans une revue à comité de lecture ni les auteurs [11]. Seule est citée comme référence une thèse d'exercice en médecine de 1973, incorrectement référencée comme une thèse de type PhD, et dont l'auteur apparaît être également co-auteur de la publication.

Le tableau III rapporte les valeurs moyennes et les valeurs extrêmes de plusieurs pesticides mesurées dans l'étude de 1973 ci-dessus mentionné. Cependant, comme cela est vérifiable aisément sur l'article original [11] et dans la thèse en médecine citée, les auteurs omettent de préciser que les données présentées sur le tableau III ne correspondent qu'aux prélèvements chez lesquels les pesticides ont pu être détectés. Cette manière de procéder fait l'impasse sur le pourcentage des prélèvements de graisse où les pesticides n'ont pas été détectés. A l'exception du DDE, un métabolite du DDT, et du  $\beta$ -HCH présents dans 100 % et 94 % des 34 cas analysés, les autres pesticides n'étaient détectés que dans 76 % des cas pour le DDT, 38 % pour le  $\alpha$ -HCH, 35 % pour le  $\gamma$ -HCH, 6 % pour la dieldrine et 3 % pour l'aldrine.

Les auteurs affirment que les concentrations de ces différents pesticides dans les graisses sont « extrêmement élevées » (voir publication en anglais) sans autre précision. Ils omettent de mentionner les données internationales, incluant la France métropolitaine, figurant sur les tableaux 5 et 6 de la publication originale ainsi que sur le tableau 14 de la thèse en médecine (pourtant bien cité par les auteurs).

L'étude de corrélation écologique est basée sur une comparaison visuelle des trois cartes géographiques de la Martinique et dont l'interprétation faite par les auteurs est erronée.

La première carte représente la distribution spatiale des sols pollués par le chlordécone, coïncidant avec la distribution des plantations, anciennes ou actuelles, de la banane. Cette carte est issue du BRGM indique clairement que la majeure partie des sols pollués par le chlordécone sont situés au **nord** de l'île (précisément dans la région nord Atlantique) et dans une moindre mesure dans une dorsale orientée nord-ouest / sud-est.

Une seconde carte, issue du registre des cancers de la Martinique, représente la distribution spatiale, sur la base d'un découpage strictement administratif, des rapports d'incidences standardisés du cancer de la prostate. Cette carte montre, sans ambiguïté, que la région située au **sud-est** de l'île se caractérise par un excès de risque significatif de survenue de la maladie.

Une troisième carte, dont on ignore la référence, représente le réseau des eaux de distribution des eaux de consommation avec les zones de captage en eaux de surface ou en eaux profondes. Il n'est pas indiqué dans cette carte, ni clairement dans le texte, quels sont les captages qui auraient été pollués ainsi que leurs niveaux de pollution. Il en résulte, pour le moins, une certaine imprécision sur les régions qui auraient été alimentées par des eaux de consommation polluées. Quoi qu'il en soit, les auteurs en concluent que la région située au **sud-ouest** (voir publication en anglais) serait celle qui aurait été la plus contaminée par les eaux polluées provenant du **nord** de l'île.

Ce qui est surprenant, et incohérent, est que les auteurs articulent leur discussion sur le fait qu'il existerait une corrélation dans la région **sud-ouest** entre la contamination historique par des eaux polluées et l'excès de risque de survenue du cancer de la prostate, alors qu'ils montrent eux-mêmes que cet excès de risque de développer la maladie est présent dans la région **sud-est** et non pas **sud-ouest** ! Cela ne semble pas être une coquille typographique car répétée à de nombreuses reprises tout le long de la publication.

D'autres éléments dans le texte, y compris la discussion, mériteraient également des éclaircissements. Cependant, cela devient inutile dans la mesure où un grand nombre d'éléments factuels, justifiant l'hypothèse soulevée par les auteurs, s'avèrent inexacts et les interprétations qu'ils en font pour le moins illogiques.

#### REFERENCES

- [1] Belpomme D, Irigaray P, Ossondo M, Vacqué D, Martin M. *Prostate cancer as an environmental disease: An ecological study in the French Caribbean islands, Martinique and Guadeloupe. International Journal of Oncology*, 2009
- [2] Mallick S, Blanchet P, Multigner L. Prostate cancer incidence, A French Caribbean Archipelago. *Eur Urol*, 47: 769-772, 2005.
- [3] Dieye M, Escarmant P, Marez T, Draganescu C, Véronique-Baudin J, Salamon R, et al. L'incidence et la mortalité par cancer en Martinique de 1996 à 2000. *Registre des cancers de la Martinique*, 2004.
- [4] Dieye M, Veronique-Baudin J, Draganescu C, Azaloux H. Cancer incidence in Martinique: a model of epidemiological transition. *Eur J Cancer Prev*, 1: 95-101, 2007
- [5] *Cancer Incidence in Martinique (1998-2002)*. In: Curado M. P., Edwards, B., Shin. H.R., Storm. H., Ferlay. J., Heanue. M. and Boyle. P., eds (2007). *Cancer Incidence in Five Continents*, Vol. IX. IARC Scientific Publications No. 160, Lyon, IARC.
- [6] Remontet L. et coll. Estimations nationales : tendances de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1978 et 2000 *BEH*, n° 41-42, 190-193, 2003.
- [7] Remontet L., Esteve J, Bouvier AM, Grosclaude P, Launoy G, Menegoz F, et al. Cancer incidence and mortality in France over the period 1978-2000. *Rev Epidemiol Sante' Publique*, 51 3-30, 2003.
- [8] Ces informations sont consultables en libre accès sur le site <http://www-dep.iarc.fr/>.
- [9] Ces informations sont consultables en libre accès sur le site <http://monographs.iarc.fr/>
- [10] Directive 2008/58/CE de la Commission du 21 août 2008 portant trentième adaptation au progrès technique de la directive 67/548/CEE
- [11] Mestres R, Pautrizel R, Martin M, Espinoza Cl. Recherche de résidus organo-chlorés dans le tissu adipeux humain et animal : Martinique 1970-1971. *Annales d'Hygiène de Langue Française-Section Médecine et Nutrition*, 9, 47-63, 1973.