

COLLOQUE SCIENTIFIQUE
"CHLORDÉCONE, COMPRENDRE & AGIR"
23 • 24 • 25 juin 2026

Quantification de la chlordécone dans le liquide folliculaire des femmes guadeloupéennes et corrélation avec la matrice sérique

Loana SHITALOU, Catherine MORINIERE, Martin JAUDRONNET, Reggie LANOIR, Andric GELASSE, Sarah LENNON, Léah MICHINEAU, Sandra BOYER-KASSEM, Ronan GARLANTEZEC, Maïlie SAINT-HILAIRE

Sommaire

- **Contexte et enjeux**
  - Chlordécone et fertilité féminine
  - Le liquide folliculaire
  - Problématique et objectifs visés
- **Matériels et méthodes**
  - Etude KARUFERTIL
  - Analyse QuEChERS-LC-MS/MS
  - Tests statistiques
- **Résultats et discussion**
  - Validation de la méthode
  - Résultats des analyses
  - Corrélation entre le liquide folliculaire et le sérum
- **Conclusion et perspectives**

Contexte et enjeux

Chlordécone et fertilité féminine

Impact de la chlordécone (CLD) dans les études animales (Uphouse 1984, 1986 Pinkston 1987, Legoff 2019):

- Impact sur ovulation : diminution de la réponse ovulatoire et diminution du nombre d'ovocytes ovulés,

- Impact sur réserve ovarienne : augmentation du nombre de follicules antraux atrétiques, diminution du nombre de follicules de taille normale ou médiane.

➔ En rapport avec activité oestrogénique CLD

➔ Aucunes données dans l'espèce humaine jusqu'à récemment :

A partir des données de la cohorte Timoun, une **relation dose-réponse** entre l'exposition à la **CLD** et **l'allongement du délai nécessaire à concevoir** a été observée (Ben-Fares 2025).

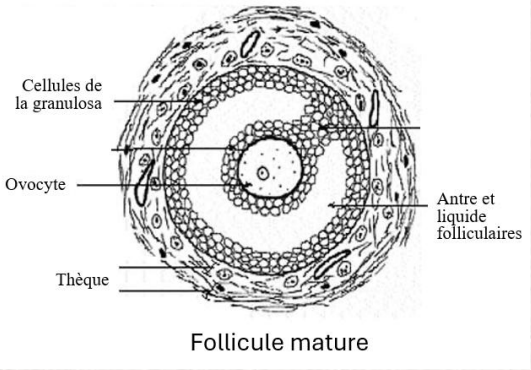
Chlordécone et fertilité féminine

En l'absence de données chez la femme et du fait d'un possible impact sur sa fertilité, le projet KARU-FERTIL a été lancé en 2022 avec notamment pour objectif d'étudier les liens entre l'exposition à la CLD et l'infertilité féminine en particulier sur les marqueurs de réserve ovarienne

- Afin de pouvoir étudier les liens entre CLD et infertilité féminine ➔ dosages nécessaires
- Habituellement travaux réalisés dans le sérum
- KARU-FERTIL propose de travailler aussi sur une matrice non explorée : le liquide folliculaire (LF)

Le Liquide Folliculaire





Follicule mature

Qu'est-ce que le LF ?

- Liquide semi-visqueux de couleur jaune
- Constitue le micro-environnement de développement des ovocytes

Fahiminiya et al. (2010)

Rôle et composition chimique du LF

Electrolytes et Oxygène, Glucides, Lipides, AA, Protéines, Molécules de signalisation, Hormones, Métabolites

Edwards et al. (1974), Basuino et al. (2016)

Problématique et objectifs visés



Problématique :

La matrice liquide folliculaire est-elle une matrice intéressante pour l'exposition à la chlordécone ?

Objectifs visés :

1. Développer une méthode de type QuEChERS-LC-MS/MS pour doser la CLD dans le LF
2. Doser la CLD dans 54 premiers échantillons de LF et de sérum
3. Étudier la corrélation entre la concentration de CLD dans le sérum et celle dans le LF

Matériels et méthodes

Etude KARU-FERTIL

Population :

- **Critères d'inclusion :** Toutes les femmes âgées de 18 ans ou plus et de moins de 40 ans et consultant pour infertilité du couple au **Centre Caribéen de Médecine de la Reproduction (CCMR) du CHU de Guadeloupe**.
- **Critères d'exclusion :** antécédent de chirurgie annexielle, de cancer avec chimiothérapie ou radiothérapie, syndrome génétique chromosomique (*i.e.* Turner, X fragile).

Données recueillies à l'inclusion :

- **Renseignements médicaux :** Antécédents médicaux et reproductifs, infertilité primaire ou secondaire, causes potentielles de l'infertilité féminine (endométriose, SOPK, …).

  - échographie endovaginale : Follicule de 2 à 10 mm (recommendation Broekmans),

  - dosage plusieurs hormones dont l'AMH (*Automated Immunoassay Roche).*

- **Questionnaire :** histoire reproductive, caractéristiques sociodémographiques, consommations tabac et alcool, lieu de naissance et différents lieux de résidence.
- **Prélèvements de sang** (dosage chlordécone, autres POPs et métaux lourds)

➔ **Données recueillies pour les femmes bénéficiant FIV/ICSI : Prélèvement LF**

Protocole d'extraction de la CLD dans le LF et le sérum humain

2 mL de LF ou sérum+
Etalon interne $^{13}C_{10}$-CLD

↓

ACN

↓

Eau + sels QuEChERS

↓

Mise en vials pour injection

↓

Analyse CLD par LC-MS/MS

Saint-Hilaire et al. (2023)



Altis plus (ThermoFisher)

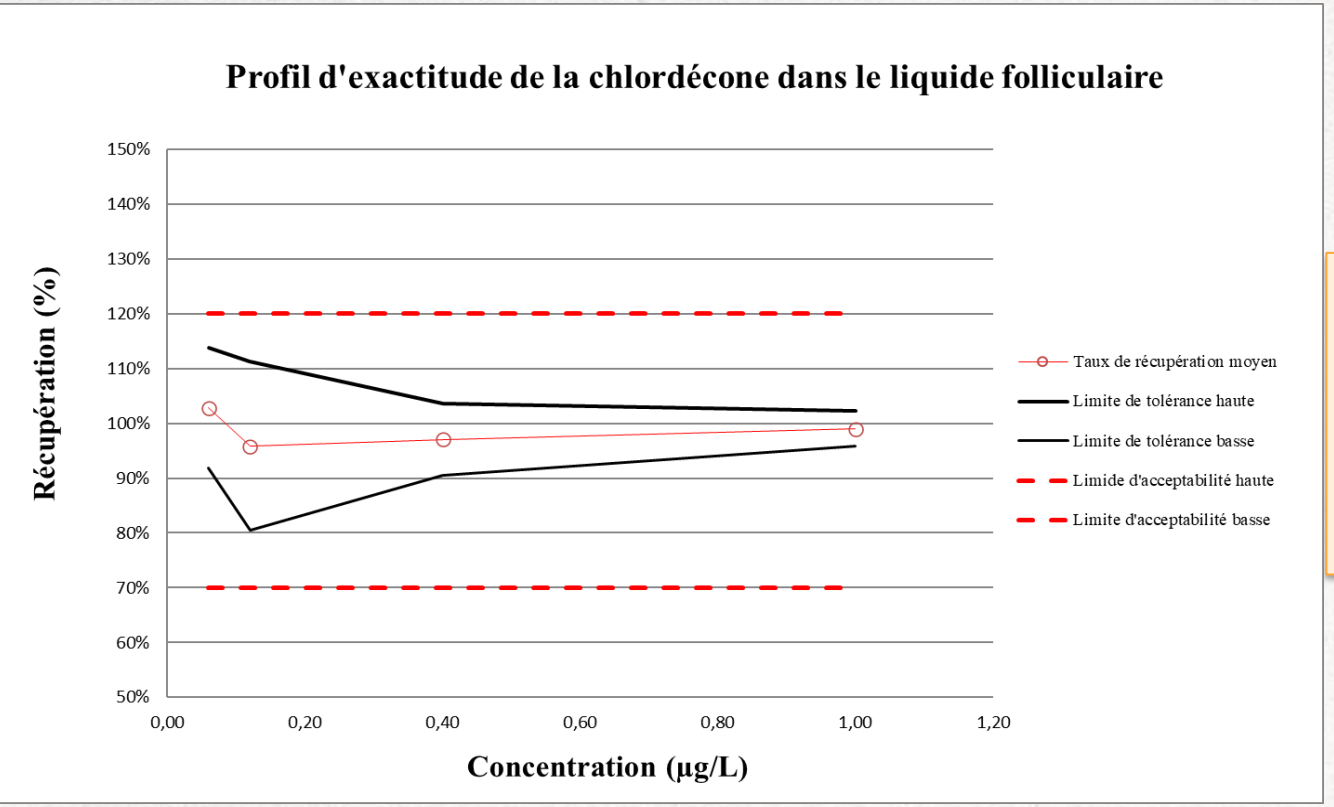
Analyses statistiques

- Description pourcentage de détection, de quantification dans chacune des matrices
- Coefficient de corrélation des rangs de spearman calculé entre concentration CLD dans le LF et le sérum
- Une analyse supplémentaire a été réalisée en restreignant l'analyse aux échantillons pour lesquels le délai écoulé entre le prélèvement de sang et le LF était inférieur à 90j (n=24 échantillons).

Résultats et discussion

Validation de la méthode

- 3 séries avec 4 niveaux de quantification et 2 répétitions par niveaux : 0,06 ; 0,12 ; 0,40 ; et 1 µg/L
- Méthode sérum humain déjà validée au laboratoire (Saint-Hilaire et al. 2023)



➔ Incertitude de mesure de 18% obtenue sur les résultats

➔ Limite de détection (LOD) fixée à 0,02 µg/L

➔ Limite de quantification (LOQ) fixée à 0,06 µg/L

➔ Méthode validée selon la norme V03-110 et le guide SANTE

Résultats des analyses

	%>LOD*	Min	25th	Median	75th	Max
Liquide folliculaire (n= 54)	88.9%	< LOD	0.022	0.030	0.050	0.630
Sérum (n=54)	81.5%	< LOD	0.016	0.033	0.079	0.925

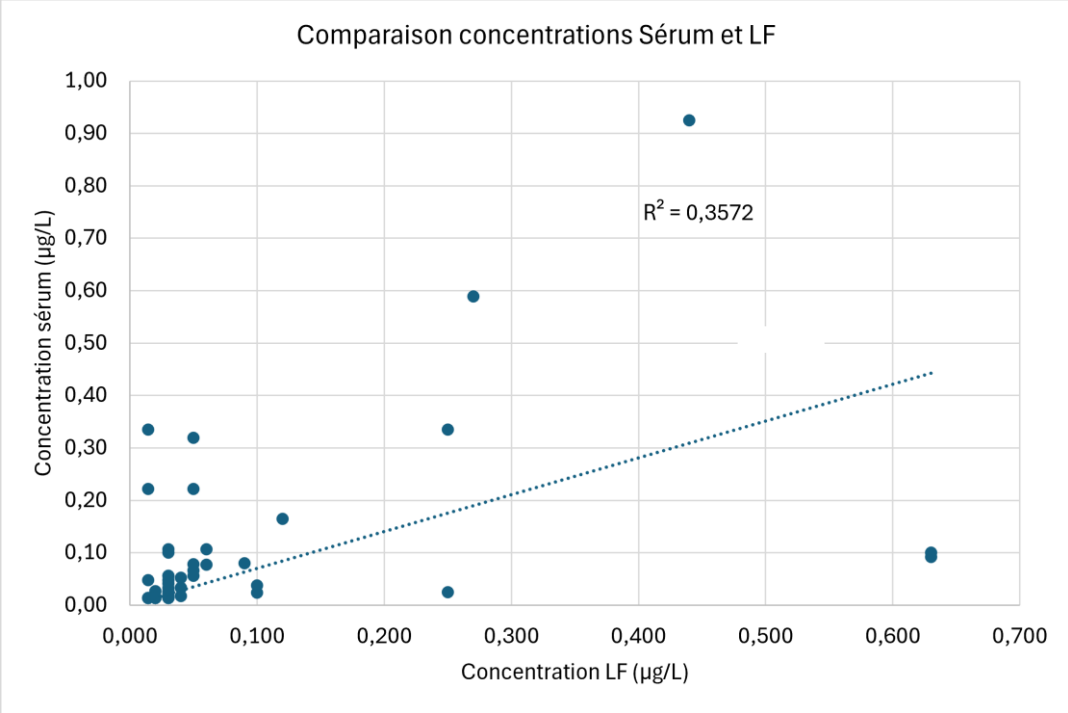
Première quantification de la CLD dans le LF

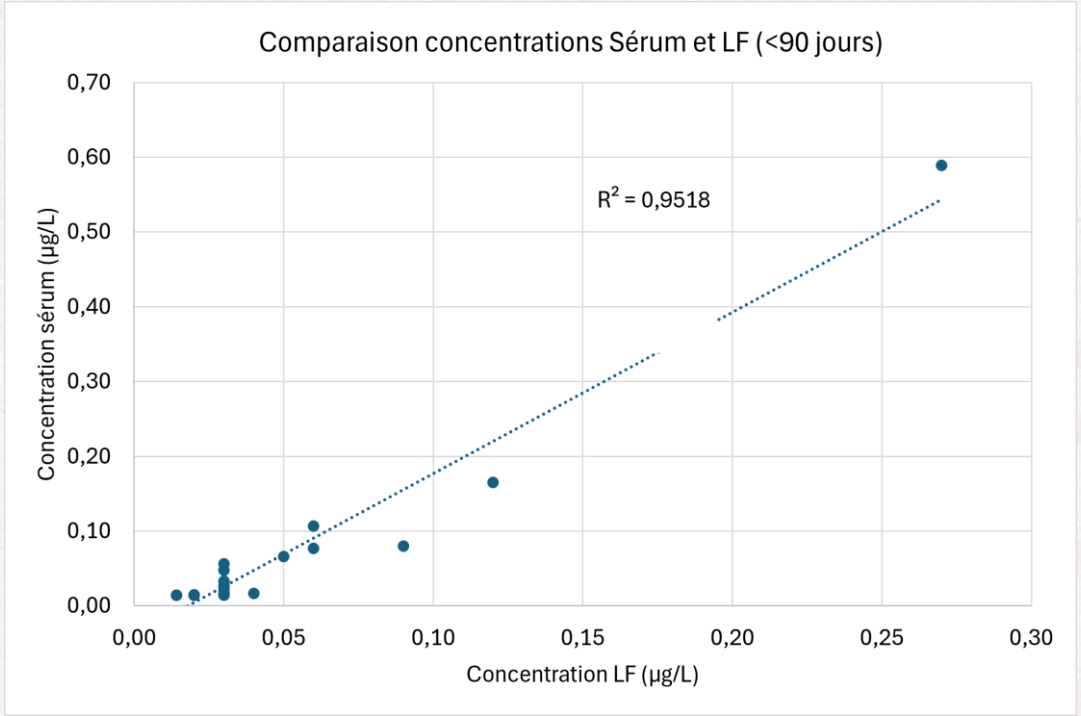
**Concentrations en µg/L*

Corrélation entre le liquide folliculaire et le sérum

➔ Tous les échantillons (n=54) : Coefficient R de Spearman= 0,57 (p-value <0,001)

➔ Echantillons avec écart inférieur à 90 j entre sérum et LF (n=24) : coefficient R de Spearman de 0,89 (p-value <0,001)





Conclusion

- Travaux qui ont permis pour la première fois de quantifier la CLD dans le LF.

- Une méthode de type QUEChERS-LC-MS/MS a été développée et validée selon la norme V03-110 et le guide SANTE dans le LF.

- Obtention de bonnes corrélations entre le LF et la matrice sérique notamment lorsque les prélèvements sont <90 jours

➔ <u>Le sang reflète bien l'exposition à la CLD au niveau de l'environnement de l'ovocyte</u>

- Perspectives de recherche sur le LF :
  - Dosage de 14 autres POPs
  - Analyses non ciblées



Merci de votre attention.

Références bibliographiques

- Björvang RD, Hallberg I, Pikki A, Berglund L, Pedrelli M, Kiviranta H, Rantakokko P, Ruokojärvi P, Lindh CH, Olovsson M, Persson S, Holte J, Sjunnesson Y, Damdimopoulou P. Follicular fluid and blood levels of persistent organic pollutants and reproductive outcomes among women undergoing assisted reproductive technologies. Environ Res. 2022 May.
- Kahn LG, Harley KG, Siegel EL, Zhu Y, Factor-Litvak P, Porucznik CA, Klein-Fedyshin M, Hipwell AE; program collaborators for Environmental Influences on Child Health Outcomes Program. Persistent organic pollutants and couple fecundability: a systematic review.
- Wei Wang, Xiang Hong, Fanqi Zhao, Jingying Wu, Bei Wang, The effects of perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances on female fertility: A systematic review and meta-analysis, Environmental Research, Volume 216, Part 3, 2023.
- ATSDR, 2020. Toxicological Profil for Mirex and Chlordecone. In Final report : US Agency for Toxic Substances and Disease Registry
- Ben-Fares, M., Monfort, C., Kadhel, P., Costet, N., Rouget, F., Michineau, L., … Garlantézec, R., (2025). Chlordecone exposure in women and time to pregnancy : the Timoun cohort study in Guadeloupe, French West Indies. *Environmental Health, 24*(1), 78.
- Somayyeh Fahiminiya, Nadine Gérard. Le liquide folliculaire chez les mammifères. 41. Journée Thématique de la Société Française pour l'Etude de la Fertilité, Mar 2010, Paris, France. ⟨hal-02755732⟩
- Edwards RG. Follicular fluid. J Reprod Fertil. 1974 Mar;37(1):189-219. doi: 10.1530/jrf.0.0370189. PMID: 4274030.
- Basuino L, Silveira CF Jr. Human follicular fluid and effects on reproduction. JBRA Assist Reprod. 2016 Mar 1;20(1):38-40. doi: 10.5935/1518-0557.20160009. PMID: 27203305.
- Maïlie Saint-Hilaire, Didier Plumain, Jean-Pierre Thomé, Catherine Adam, Georges Scholl, Serge Vedy, Séverine Ferdinand, Antoine Talarmin, Stéphanie Guyomard-Rabenirina, Validation of an HPLC-MS/MS method with QuEChERS extraction using isotopic dilution to analyze chlordecone in human serum, Journal of Chromatography B,Volume 1229,2023.
- Uphouse L, Mason G, Hunter V. Persistent vaginal estrus and serum hormones after chlordecone (kepone) treatment of adult female rats. Toxicol Appl Pharmacol. 1984 Feb;72(2):177-86. doi: 10.1016/0041-008x(84)90301-6. PMID: 6198783.
- Pinkston G, Uphouse L. Postovulatory reduction of fertility in Chlordecone treated female rats. Reproductive Toxicol 1 Janv. 1987;1(2):105–9.
- Legoff L, Lebosq M, D'Cruz SC, et al. Transgenerational epigenetic effects in murine prostate tissue were promoted by gestational exposure to chlordecone. Congrès EPINantes, Nantes, 16 octobre 2018.