



HAL
open science

Alimentation, pesticides et pathologies neurologiques

Ludmila Juricek, Xavier Coumoul

► **To cite this version:**

Ludmila Juricek, Xavier Coumoul. Alimentation, pesticides et pathologies neurologiques. Cahiers de Nutrition et de Diététique, 2014, 49 (2), pp.74-80. 10.1016/j.cnd.2014.02.002 . hal-02195654

HAL Id: hal-02195654

<https://hal.science/hal-02195654v1>

Submitted on 26 Jul 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Titre : Alimentation, pesticides and pathologies neurologiques

Title: Diet, pesticides and neurological diseases

Prénom et nom des auteurs : Ludmila Juricek, Xavier Coumoul

Adresse du laboratoire (tous les auteurs) : INSERM UMR-S 1124, Toxicologie, Pharmacologie et Signalisation cellulaire, Université Paris Descartes, Paris Sorbonne Cité, Centre universitaire des Saints-Pères, 45 rue des Saints-Pères, 75006 PARIS

Adresse et coordonnées du responsable de la correspondance : INSERM UMR-S 1124, Toxicologie, Pharmacologie et Signalisation cellulaire, Université Paris Descartes, Paris Sorbonne Cité, Centre universitaire des Saints-Pères, 45 rue des Saints-Pères, 75006 PARIS ; téléphone : +33142863359 ; fax : +33142863868 ; courriel : xavier.coumoul@parisdescartes.fr

Introduction

La réglementation européenne regroupe sous le terme « pesticides », les produits phytopharmaceutiques, les biocides et les médicaments et produits à usage vétérinaire et humain. Sur le plan pratique, les pesticides (du latin « pestis » ou fléau et « caedere » ou tuer) sont utilisées pour tuer des organismes nuisibles de différentes natures définissant ainsi différentes catégories pour ces molécules : mauvaises herbes (herbicides), champignons (fongicides), insectes (insecticides), nématocides (vers), rodenticides (rongeurs)....

En 2012, 106 herbicides, 91 fongicides, 59 insecticides, 26 régulateurs de croissance des plantes et 20 acaricides étaient autorisées (en tant que substances actives phytopharmaceutiques). Ces produits volontairement utilisés sur les cultures peuvent potentiellement se retrouver dans notre alimentation par contamination de la chaîne alimentaire. La nature chimique des substances utilisées joue un rôle important dans cette contamination ; ainsi, les pesticides organochlorés définis comme des polluants organiques persistants (hydrophobes et résistants au métabolisme d'élimination des xénobiotiques donc susceptibles de s'accumuler dans les organismes ou l'environnement) sont toujours détectés dans l'environnement, les aliments et chez l'Homme, malgré leur interdiction d'utilisation en France. D'autres pesticides ont des demi-vies dépendantes des conditions environnementales (sécheresse, richesse en eau,...).

L'expertise INSERM « Pesticides et santé » rendue publique en 2013 a démontré l'existence d'un lien entre exposition professionnelle et non professionnelle aux pesticides et certaines pathologies neurologiques ¹. Les pathologies concernées sont :

- la maladie de Parkinson pour laquelle la présomption d'association est forte,
- la maladie d'Alzheimer pour laquelle la présomption d'association est possible, avec des études cas-témoins peu robustes mais des cohortes aux résultats convergents,
- la sclérose latérale amyotrophique pour laquelle la présomption d'association est possible avec deux méta-analyses récentes montrant des risques significatifs mais un nombre d'études qui demeure insuffisant,
- les troubles cognitifs (mémoire, concentration,...) et anxio-dépressifs (souffrance, suicide) avec des associations identifiés pour les pesticides organophosphorés et qui seront plus détaillées à la fin de ce chapitre.

Le présent article présentera dans une première partie, les grands types de mécanismes neurotoxiques décrits pour l'ensemble des pesticides avec une focalisation particulière sur les études menées sur la maladie de Parkinson compte tenu de leur nombre important avant de développer les données les plus récentes mises en évidence sur le plan neuro-développemental avant une mise en perspectives.

1 – Mécanismes d'action des pesticides : le cas de la maladie de Parkinson

La maladie de Parkinson résulte de la dégénérescence progressive de neurones dopaminergiques de la substance noire; ceux-ci projettent leurs axones dans le striatum qui joue un rôle essentiel dans la coordination motrice. La dégénérescence de ces neurones explique plusieurs symptômes caractérisant la maladie comme l'instabilité posturale et les tremblements. La sensibilité particulière des neurones dopaminergiques s'expliquerait par leurs propriétés intrinsèques. Le cerveau est certes plus sensible au stress oxydant en raison de sa consommation importante de dioxygène (25 % de la consommation du corps pour un poids de 2 %), de son contenu important en fer (catalyseur de stress oxydant) et en lipides insaturés (cibles de peroxydation) et d'un faible niveau d'expression des enzymes de détoxication ². Les neurones dopaminergiques seraient encore plus sensibles en raison:

- une production plus importante que d'autres neurones, de dérivés réactifs de l'oxygène (DRO). Ceci est lié au métabolisme de la dopamine (auto-oxydation et réaction catalysée par la monoamine oxydase B) ³.
- une concentration plus faible de molécules anti-oxydantes (ex : glutathion)
- une expression faible de plusieurs enzymes anti-oxydantes ⁴

L'ensemble de ces propriétés contribue à un seuil de sensibilité plus bas de ces neurones en cas d'augmentation de la concentration en DRO lié à un stimuli extérieur.

La dégénérescence de ces neurones est liée à une activation de l'apoptose ⁵. Sur le plan de la signalisation moléculaire, plusieurs mécanismes sont suspectés de jouer un rôle:

- un dysfonctionnement mitochondrial, notamment de la chaîne respiratoire, susceptible de produire des DRO et d'activer la libération de cytochrome C dans le cytoplasme. Ce mécanisme moléculaire conduit à l'activation de la voie apoptotique intrinsèque,
- la formation d'agrégats protéiques dans le cytoplasme, les plus caractéristiques étant « les corps de Lewy »,
- l'excitotoxicité glutamatergique (sur-stimulation des neurones par le neurotransmetteur glutamate) caractérisée par un influx élevé d'ions calcium (Ca^{2+}) à l'origine de la mort cellulaire.

Les interactions gènes – environnement jouent probablement un rôle important dans le développement de la maladie de Parkinson ⁶. Ainsi, les mécanismes évoqués ci-dessus, peuvent être grandement influencés par des composantes génétiques dont le rôle est de mieux en mieux caractérisé (au travers des études sur divers protéines dont l'alpha-synucléine, la kinase LRRK2, la parkine, PINK1 ou DJ-1) mais aussi environnementales comme l'exposition à certains pesticides.

Historiquement, l'exposition accidentelle à la 1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (ou MPTP) de jeunes toxicomanes californiens qui synthétisèrent et consommèrent involontairement cette neurotoxine a permis d'établir un premier lien entre pesticides et la survenue précoce d'un syndrome parkinsonien ⁷. En effet, la MPTP étant un analogue structural du paraquat, des études expérimentales ont été entreprises par la suite pour caractériser les effets cellulaires éventuels de ce pesticide dans la survenue de la maladie de Parkinson.

Le paraquat est un herbicide qui fut fortement utilisé à partir des années 60 pour divers types de culture. Il est désormais interdit dans de nombreux territoires dont la communauté européenne. Il franchit la barrière hémato-encéphalique probablement via un système de transport actif dépendant du sodium ^{8,9}. La neurotoxicité du paraquat concerne les neurones dopaminergiques par la production de dérivés réactifs de l'oxygène selon un mécanisme intitulé en anglais « redox cycling » qui conduit notamment à une déplétion importante des stocks de NADPH et une production d'anion superoxyde ($O_2^{\cdot-}$) ¹⁰. Toutefois, d'autres cibles cellulaires ont été mises en évidence notamment la mitochondrie qui semble jouer un rôle majeur dans la progression de la pathologie tant du point de vue de la production intrinsèque de ces DRO (hors « redox cycling ») que de l'activation de l'apoptose (étape finale de la neuro-dégénérescence) ¹¹. Son dysfonctionnement associé à l'exposition au paraquat conduit également à une déplétion en ATP, une inhibition du protéasome qui est fortement dépendant des concentrations cellulaires en ATP, et à une agrégation protéique elle-même associée au fonctionnement du protéasome. Hormis les neurones qui constituent la cible directe, la glie est également évoquée de par son rôle potentiel activateur (voir plus loin avec le cas de la roténone). L'ensemble de ces éléments suggère une plausibilité biologique d'association entre exposition à cet herbicide et apparition de la maladie de Parkinson et ce même si les mécanismes expliquant le ciblage de neurones dopaminergiques restent insuffisamment explorés (malgré leur sensibilité accrue au stress oxydant). D'autres pesticides ont fait l'objet d'études permettant alors de définir des mécanismes communs conduisant à la neuro-dégénérescence. Ainsi la roténone, composé naturel produit par des plantes tropicales rentre dans la composition de plusieurs pesticides « biologiques ». Elle a été interdite totalement en France et au sein de la commission européenne depuis 2011. Son mécanisme d'action est assez bien caractérisé, diffuse facilement à travers les membranes cellulaires du fait de son hydrophobicité ¹². De faibles concentrations de roténone augmentent l'expression de l'alpha-synucléine, protéine constituante des agrégats cytoplasmiques appelés corps de Lewy et provoquent un stress oxydant à l'origine d'une baisse de la concentration de glutathion intracellulaire (tri-peptide présent en concentration variable en fonction des tissus et qui se présente dans le cytoplasme sous deux formes, réduite et oxydée ; la forme réduite servant de substrat dans de nombreuses réactions d'oxydo-réduction et contribuant à maintenir le pouvoir rédox intracellulaire) et d'une activation de certaines voies apoptotiques. Des études expérimentales ont mis en évidence un rôle potentiel de la glie (ou cellules gliales, constituant du système nerveux à l'exception des neurones : astrocytes, oligodendrocytes...) dans les effets de la roténone ou du paraquat ¹³. En effet, *in vitro*, on observe une neuro-dégénérescence sélective des cellules dopaminergiques dans des co-cultures réalisées avec des

cellules gliales. La présence des cellules gliales augmente considérablement les effets sur le glutathion ou l'activation des voies apoptotiques. L'implication mécanistique de la glie n'est toutefois pas élucidée.

D'autres mécanismes d'action des pesticides ont été démontrés avec d'autres familles. Ainsi, les organochlorés hydrophobes (dont la dieldrine pour laquelle on retrouve une majorité d'études) qui passent facilement la barrière hémato-encéphalique, exerce aussi une neurotoxicité sélective vis-à-vis des neurones dopaminergiques de la substance noire mais celle-ci pourrait résulter d'une augmentation des niveaux de dopamine dans le cytoplasme conduisant à un effet pro-oxydant du neurotransmetteur endommageant les terminaisons nerveuses où il se concentre généralement¹⁴. Ce mécanisme est retrouvé dans certaines études conduites avec l'heptachlore qui perturbe donc également l'homéostasie de la dopamine. Par ailleurs, une étude récente montre qu'une hypométhylation de l'ADN est associée à l'exposition à certains organochlorés et pourraient, en cas d'atteinte neuronale, conduire à des perturbations de l'expression de gènes¹⁵. Peu de données mécanistiques sont présentes dans cette étude qui reste préliminaire.

Les études parfois peu nombreuses sur d'autres familles établissent des liens faibles d'association sur le plan mécanistique avec toutefois des pistes intéressantes qui restent à démontrer ; c'est le cas des organophosphorés pour lesquels des variations de leur métabolisme, dû à des polymorphismes de l'enzyme paraoxonase 1 ou PON1, pourraient jouer un rôle, des pyréthrinoïdes à faibles doses (par augmentation de la recapture de la dopamine) ou des chlorophénoxyherbicides (pour lesquels des anomalies de développement du système dopaminergique et du comportement ont été démontrées sur des rats après exposition *in utero*)¹⁶.

La table 1 résume les mécanismes potentiels associant pesticides et maladie de Parkinson

Parmi les substances analysées, les dithiocarbamates et notamment le manèbe, constituent un cas intéressant car celui-ci a souvent été utilisé en mélange avec d'autres pesticides permettant des approches plus réalistes¹⁷. Le manèbe en tant que tel, pourrait activer plusieurs mécanismes préalablement évoqués comme la production d'un stress oxydant ou la formation d'agrégats cytoplasmiques caractéristiques de la maladie. Associé en mélange, il pourrait en plus, accentuer la toxicité des autres pesticides¹⁸⁻²¹. Ainsi, les niveaux d'expression ou d'activité de transporteurs du paraquat pourraient être modulés par la co-exposition, le manèbe augmentant la concentration du paraquat dans plusieurs régions du cerveau.

Enfin, il est difficile actuellement d'établir un lien entre des mécanismes d'action de pesticides et d'autres maladies neuro-dégénératives comme la sclérose latérale amyotrophique ou la maladie d'Alzheimer¹.

2) Mécanismes d'action des pesticides et troubles du neuro-développement

Les principales études ont porté sur les pesticides organophosphorés. Des travaux épidémiologiques ont suggéré un rôle de ces pesticides dans des retards de croissance intra-utérins et des défauts de développement en particulier de neuro-développement après exposition prénatale ou néonatale.

Les pesticides organophosphorés sont des insecticides qui ciblent l'acétylcholine estérase (AChE), une enzyme qui hydrolyse et inactive l'acétylcholine, un neurotransmetteur. Ils forment une liaison covalente avec le site actif de l'AChE et sont donc considérés comme des inhibiteurs irréversibles de l'enzyme²². Celle-ci est exprimée dans le système nerveux central et périphérique au niveau de la fente synaptique et permet par son activité, d'empêcher l'accumulation du neurotransmetteur. L'action des organophosphorés dépend fortement de l'expression et de l'activité de la paraoxonase 1 (PON1) pour laquelle de nombreux polymorphismes ont été décrits^{23,24}.

L'inactivation de l'AChE conduit à une accumulation d'acétylcholine à la stimulation trop importante des récepteurs cholinergiques, muscariniques et nicotiniques. Une intoxication aiguë aux organophosphorés conduit à un syndrome cholinergique avec, en fonction du degré d'empoisonnement, des maux de tête, des vomissements, une confusion mentale, une ataxie, un coma et un blocage respiratoire. Ces manifestations cliniques n'apparaissent qu'après dépassement d'un seuil d'inhibition de l'acétylcholine estérase de 70 %. Toutefois, en cas d'intoxication sous ce seuil d'inhibition, d'autres cibles que l'acétylcholine estérase ont été mises en évidence et pourraient également expliquer les pathologies observées à plus long terme (dont certaines à effets retardés).

Le chlorpyrifos est un insecticide de la famille des organophosphorés. Il a fait l'objet de nombreuses études compte tenu de son utilisation importante. Des études expérimentales mais également plus récemment des études cliniques ont fait état de sa dangerosité potentielle pour les populations exposées²⁵. Ainsi, l'exposition prénatale ou néonatale au chlorpyrifos, s'accompagne de modifications des performances locomotrices ou

cognitives sur modèle de rongeurs. Les symptômes observés vont de l'hyperactivité motrice à des déficits d'apprentissage ou de mémorisation ²⁶⁻²⁸. À des concentrations comparables à celles mesurées dans le méconium (premières selles de l'enfant), le chlorpyrifos induit des anomalies mitotiques, des signaux apoptotiques dans le tube neural d'embryons de rat en culture ²⁹. Ces données s'ajoutent à celles montrant qu'une exposition maternelle chez le rat provoque des déficits du nombre de cellules cérébrales, des projections neurales et de la communication synaptique. La période de sensibilité concerne également le développement post-embryonnaire de la gliogenèse et de la synaptogenèse. Par ailleurs, pendant la période de différenciation sexuelle du cerveau, le chlorpyrifos perturbe l'expression des récepteurs sérotoninergiques et la connexion des neurones correspondants avec leurs cibles, ce qui est à l'origine de symptômes évoquant un déficit en sérotonine, neurotransmetteur clé dans l'apparition des symptômes dépressifs.

Sur le plan mécanistique, les anomalies provoquées par le chlorpyrifos au cours de la période prénatale sont parfois observées, comme indiqué ci-dessus, à des doses inférieures à celles nécessaires pour inactiver l'acétylcholine estérase ^{1,26-28,30,31}. D'autres cibles existent donc et plusieurs études suggèrent donc un mécanisme d'action ne passant pas par une inhibition de cette enzyme. De plus, dans la lignée de ce constat, certains effets du chlorpyrifos se manifestent à des stades embryonnaires pour lesquels l'acétylcholine estérase n'est pas encore exprimée ou dans des zones du cerveau exprimant très peu d'acétylcholine estérase. L'induction d'une l'apoptose neuronale constitue l'un des effets les plus fréquemment décrits. Par ailleurs, le chlorpyrifos induit probablement à basse dose des perturbations du système sérotoninergique (indépendamment de l'inhibition de l'ACHÉ) qui pourrait expliquer son impact sur le développement de troubles de l'appétit ou de l'humeur à l'adolescence ou l'âge adulte après une exposition pendant la vie fœtale ¹.

Sur le plan clinique, plusieurs études menées sur de jeunes enfants démontrent une association entre exposition au chlorpyrifos et une plus petite taille de la tête, un poids à la naissance plus faible, des réflexes anormaux, des déficits d'attention et développement du système nerveux ¹. Trois études récentes démontrent également une diminution du quotient intellectuel ³²⁻³⁴. Ces expériences d'association réalisées chez l'Homme ne présentaient toutefois pas d'éléments mécanistiques permettant de comprendre les conséquences des expositions sur les structures cérébrales. Les quelques études entreprises sur modèles animaux ont permis en parallèle d'identifier de petites différences de l'épaisseur du cortex et des proportions de neurones et cellules gliales dans plusieurs structures cérébrales (striatum, cortex sensorimoteur, hippocampe...) ²⁹.

Une étude récente publiée en 2012 permet pour la première fois de démontrer une association entre niveau d'exposition au chlorpyrifos et modification de structures cérébrales chez le jeune enfant. Réalisée sur 40 enfants âgés de 5 à 11 ans (20 classés dans un groupe fortement exposé, > 4.39 pg/g et 20 classés dans un groupe faiblement exposé, < 4.39 pg/g), des mesures de la surface cérébrale et de l'épaisseur corticale. Ce suivi est assuré par IRM (Imagerie par Résonance Magnétique). Dans le groupe fortement exposé, un élargissement de certaines structures (gyrus temporal supérieur, postérieur médian, post-central supérieur) et un amincissement cortical frontal et pariétal sont mis en évidence ³⁵.

D'autres pesticides sont également suspectés d'impacter le système nerveux central et de provoquer une perturbation de différents processus révélateurs de troubles comportementaux ¹. Les carbamates (inhibiteurs réversibles de l'acétylcholine estérase) et les dithiocarbamates augmenteraient le stress oxydant pour les premiers ou la perturbation du transport vésiculaire du glutamate pour les seconds. Les chlorophénoxyherbicides (2,4-D) perturberaient les systèmes de transport membranaires, l'homéostasie des neurotransmetteurs, et la neurogenèse. Des études expérimentales démontrent qu'ils provoquent une apoptose des cellules granulaires du cervelet et une inhibition de la fonction thyroïdienne. Les pyréthrinoides dont la perméthrine, exercerait aussi des effets sur le système nerveux central en particulier au moment du développement. Enfin, les organochlorés sont suspectés d'exercer un effet sur le système sérotoninergique : l'endosulfan, après exposition *in utero* et pendant la lactation, augmente ainsi les concentrations de sérotonine dans certaines régions du cerveau chez des rats mâles. Cet effet est également retrouvé avec la roténone.

La table 2 résume les mécanismes potentiels associant pesticides et trouble du neuro-développement :

3 – Mise en perspectives

Les pathologies du système nerveux central ou périphérique, ont été identifiées et étudiées bien avant l'apparition des pesticides. Par ailleurs, il existe de nombreuses autres substances neurotoxiques, présentes naturellement dans notre environnement ou de nature anthropique. Si certaines études épidémiologiques permettent d'établir des associations possibles voire probables entre exposition aux contaminants alimentaires que sont les pesticides, et apparition de pathologies du système nerveux central ou périphérique, les études expérimentales se heurtent à des problèmes récurrents en toxicologie moléculaire.

Ainsi, la plupart des protocoles utilisés pour mettre en évidence les mécanismes d'action des pesticides sur des cellules neuronales par utilisation de modèles animaux ou cellulaires, utilisent des concentrations élevées de ces produits phytosanitaires sur de courtes périodes d'exposition. Ces conditions sont très différentes des expositions réalistes chez l'Homme sans parler des voies d'exposition. Ainsi la très grande majorité des maladies neurodégénératives se révèle à un âge avancé des patients et les doses utilisées dans les protocoles sont en général beaucoup plus élevées que celles auxquels nous sommes exposés par notre alimentation ou par voie respiratoire. Un des enjeux de la toxicologie moléculaire est donc la mise en place de protocoles réalistes d'exposition mais ceci se heurte encore à des limitations techniques. Par ailleurs, certains compartiments des organismes exposés peuvent, de par leurs propriétés intrinsèques, permettre une concentration de certaines molécules et ainsi, des expositions locales à des concentrations plus élevées que celle mesurée dans le plasma ; c'est le cas du tissu adipeux ou du système nerveux (la gaine de myéline est par nature hydrophobe) qui peuvent concentrer des composés lipophiles comme les pesticides organochlorés, qui bien qu'étant interdits au sein de la communauté européenne, sont toujours présents dans notre environnement du fait de leur stabilité.

La période d'exposition est également un paramètre important à prendre en compte. Il est fort probable que chez un patient développant une maladie de Parkinson, la substance noire ait été agressée à différents périodes du développement de l'individu conduisant à une sensibilisation progressive du tissu et à sa dégénérescence (hypothèse multi-cible ou « the multi-hit hypothesis »). La fenêtre d'exposition est donc également un paramètre important à considérer notamment pour les jeunes organismes (embryon, fœtus, en tenant compte du rôle de la barrière placentaire, jeune enfant) qui seraient potentiellement plus sensibles car en cours de développement embryonnaire ou post-embryonnaire.

Un autre problème récurrent en toxicologie moléculaire et celui des protocoles n'utilisant qu'une seule molécule présente dans l'environnement ; en effet, nous sommes plutôt exposés à des mélanges de xénobiotiques. Les études utilisant des expositions multiples sont donc particulièrement intéressantes à considérer (exemple du manèbe et du paraquat) mais demeurent encore rares.

Les études qui intègrent des données d'exposition et apparition de pathologies, sont donc précieuses à condition de ne pas négliger les biais (notamment l'exposition potentielle à d'autres molécules présentes dans les mélanges d'exposition). Celles qui ciblent de nouveaux mécanismes, sont aussi pertinentes : modifications épigénétiques, effet indirect des molécules par ciblage d'autres sous-types cellulaires...

En conclusion, de nombreux contaminants alimentaires dont les pesticides, peuvent exercer une toxicité particulière sur certaines populations sensibles conduisant à l'apparition de pathologies chez le jeune ou chez la personne âgée. Pour permettre de mieux mettre en évidence les associations entre ces molécules et l'incidence de ces pathologies, il est important de mettre en place à la fois des études privilégiant la collaboration entre épidémiologistes et toxicologues moléculaires, de favoriser les protocoles les plus réalistes (concentrations réalistes, exposition chronique, étude de mélanges). Le renforcement des données mécanistiques devrait également permettre l'identification de marqueurs précoces dans un but préventif. Les modèles animaux représentent des outils attractifs pour mener ces études d'autant qu'ils permettent d'analyser plus facilement les interactions entre génétique et environnement. Le rôle de certains gènes dans le développement de pathologies comme la maladie de Parkinson (par exemple : PINK1, Parkine, DJ-1), permet d'ailleurs de mieux comprendre certains mécanismes d'action des pesticides de par la convergence des voies de signalisation impliquées dans les deux cas (par exemple : dysfonctionnement mitochondrial). Le rôle des polymorphismes des enzymes du métabolisme (qui conditionne la biodisponibilité des molécules métabolisées et/ou éliminées) est probablement non négligeable (par exemple : paraoxonase 1). Toutefois, à l'heure actuelle, aucune étude expérimentale menée sur les pesticides n'a permis de retrouver sur les modèles animaux utilisées toutes les caractéristiques de la maladie de Parkinson. Compte tenu également des divergences entre Homme et animaux sur le plan métabolique ou de la clairance des molécules, les modèles cellulaires (également faciles à utiliser), seront donc toujours des outils complémentaires importants dans ces études.

Résumé en français (1100 caractères max)

Une expertise INSERM récente a mis en évidence l'implication des expositions professionnelles aux pesticides dans la survenue de plusieurs pathologies telles que les cancers, les troubles de la reproduction et les maladies neurologiques. Ces études épidémiologiques ont montré que certains pesticides pouvaient exercer des effets toxiques sur le système nerveux avec le développement de pathologies neurodégénératives ou l'apparition de troubles cognitifs et anxio-dépressifs. L'objectif de cette revue est dans un premier temps de présenter les mécanismes cellulaires et moléculaires à l'origine de la neurotoxicité associés à cette exposition, notamment au travers d'un exemple précis, la maladie de Parkinson. Dans la seconde partie, nous aborderons la problématique des expositions aux pesticides durant la période critique du développement (*in utero*, enfance) en prenant le cas de l'association entre organophosphorés et troubles neuro-développementaux. Pour finir, nous discuterons des avantages et des limites de ces études (concentrations, voie et durée de l'exposition, effets des mélanges...).

Mots clés (3-5) : pesticides, contaminants alimentaires, maladie de Parkinson, troubles du neuro-développement, toxicologie

Abstract

A recent report from the INSERM brought out the involvement of occupational exposure to pesticides in the development of several diseases such as cancer, fertility problems and neurological diseases. These epidemiological studies have shown that some pesticides can produce toxic effects on the nervous system with the occurrence of neurodegenerative diseases or the onset of cognitive impairment and depression. Firstly, the aim of this review is to introduce the cellular and molecular mechanisms underlying the neurotoxicity associated with this exposure, through a specific example, Parkinson's disease. In the second part, we discuss the problem of pesticide exposure during the critical period of development (*in utero*, childhood) by studying the association between organophosphate pesticides and neurodevelopmental disorders. Finally, we discuss the advantages and limitations of these studies (concentrations, route and duration of exposure, effects of mixtures ...)

Keywords: pesticides, food contaminants, Parkinson's disease, neurodevelopmental disorders, toxicology

Remerciements : AFSSET (Agence Française de Sécurité Sanitaire de l'Environnement et du Travail); ANR (Agence Nationale de la Recherche, 06SEST26, Oncopop); ARC (Association pour la Recherche sur le Cancer); CNRS (Centre Nationale de la recherche scientifique) ; Expertise collective INSERM « Pesticides et Santé » ; Fondation pour la Recherche Médicale; INSERM (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale); Ligue contre le Cancer; Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche; Région Ile de France; Université Paris Descartes.

Conflits d'intérêt : aucun

Table 1 : Familles et substances actives impliquées dans la maladie de Parkinson : hypothèses mécanistiques (d'après expertise INSERM 2013)

Famille Substances actives	Stress oxydant	Activation métabolisme dopamine	Formation d'agrégats cytoplasmiques	Mort cellulaire/ apoptose
Organochlorés				
Sans distinction	Oui	Oui	Oui	Oui
Organophosphorés				
Sans distinction	Oui	Oui		Oui
Dithiocarbamates				
Manèbe	Oui		Oui	Oui
Pyréthroïdes				
Sans distinction	Oui			Oui
Autres				
Paraquat	Oui	Oui	Oui	Oui
Roténone	Oui	Oui	Oui	Oui
Manèbe + paraquat	Oui	Oui	Oui	Oui

Table 2 : Familles et substances actives impliquées dans les troubles du développement : hypothèses mécanistiques (d'après expertise INSERM 2013)

Famille Substances actives	Stress oxydant	Apoptose neuronale	Perturbation neurotransmetteurs/ SNC
Organochlorés			
Sans distinction			Oui
Endosulfan			Oui
Organophosphorés			
Chlorpyrifos		Oui	Oui
Carbamates/dithiocarbamates			
Sans distinction	Oui		Oui
Pyréthrinoides			
Sans distinction			Oui
Phénoxyherbicides			
2,4-D		Oui	Oui

Références bibliographiques (à inclure)

1. Baldi I, Cordier S, Coumoul X, Elbaz A, Gamet-Payrastra L, Le Bailly P, Multigner L, Rahmani R, Spinosi J, Van Maele-Fabry G. Pesticides, effets sur la santé. Expertise collective. Synthèse et recommandations 2013.
2. Richardson JR, Quan Y, Sherer TB, Greenamyre JT, Miller GW. Paraquat neurotoxicity is distinct from that of MPTP and rotenone. *Toxicol Sci* 2005;88:193-201.
3. Foley P, Riederer P. Influence of neurotoxins and oxidative stress on the onset and progression of Parkinson's disease. *J Neurol* 2000;247 Suppl 2:II82-94.
4. Bharath S, Hsu M, Kaur D, Rajagopalan S, Andersen JK. Glutathione, iron and Parkinson's disease. *Biochem Pharmacol* 2002;64:1037-48.
5. Zuo L, Motherwell MS. The impact of reactive oxygen species and genetic mitochondrial mutations in Parkinson's disease. *Gene* 2013;532:18-23.
6. Trinh J, Farrer M. Advances in the genetics of Parkinson disease. *Nature reviews Neurology* 2013;9:445-54.
7. Langston JW, Ballard P, Tetrud JW, Irwin I. Chronic Parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. *Science* 1983;219:979-80.
8. Chanyachukul T, Yoovathaworn K, Thongsaard W, Chongthammakun S, Navasumrit P, Satayavivad J. Attenuation of paraquat-induced motor behavior and neurochemical disturbances by L-valine in vivo. *Toxicol Lett* 2004;150:259-69.
9. McCormack AL, Di Monte DA. Effects of L-dopa and other amino acids against paraquat-induced nigrostriatal degeneration. *J Neurochem* 2003;85:82-6.
10. Dinis-Oliveira RJ, Duarte JA, Sanchez-Navarro A, Remiao F, Bastos ML, Carvalho F. Paraquat poisonings: mechanisms of lung toxicity, clinical features, and treatment. *Crit Rev Toxicol* 2008;38:13-71.
11. Moretto A, Colosio C. The role of pesticide exposure in the genesis of Parkinson's disease: epidemiological studies and experimental data. *Toxicology* 2013;307:24-34.
12. Sanders LH, Timothy Greenamyre J. Oxidative damage to macromolecules in human Parkinson disease and the rotenone model. *Free Radic Biol Med* 2013;62:111-20.
13. Kawamata J, Shimohama S. Stimulating nicotinic receptors trigger multiple pathways attenuating cytotoxicity in models of Alzheimer's and Parkinson's diseases. *J Alzheimers Dis* 2011;24 Suppl 2:95-109.
14. Kanthasamy AG, Kitazawa M, Kanthasamy A, Anantharam V. Dieldrin-induced neurotoxicity: relevance to Parkinson's disease pathogenesis. *Neurotoxicology* 2005;26:701-19.
15. Kim KY, Kim DS, Lee SK, et al. Association of low-dose exposure to persistent organic pollutants with global DNA hypomethylation in healthy Koreans. *Environ Health Perspect* 2010;118:370-4.
16. Freire C, Koifman S. Pesticide exposure and Parkinson's disease: epidemiological evidence of association. *Neurotoxicology* 2012;33:947-71.
17. Gupta SP, Patel S, Yadav S, Singh AK, Singh S, Singh MP. Involvement of nitric oxide in maneb- and paraquat-induced Parkinson's disease phenotype in mouse: is there any link with lipid peroxidation? *Neurochem Res* 2010;35:1206-13.
18. Cicchetti F, Lapointe N, Roberge-Tremblay A, et al. Systemic exposure to paraquat and maneb models early Parkinson's disease in young adult rats. *Neurobiol Dis* 2005;20:360-71.
19. Cory-Slechta DA, Thiruchelvam M, Richfield EK, Barlow BK, Brooks AI. Developmental pesticide exposures and the Parkinson's disease phenotype. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2005;73:136-9.
20. McGrew DM, Irwin I, Langston JW. Ethylenebisdithiocarbamate enhances MPTP-induced striatal dopamine depletion in mice. *Neurotoxicology* 2000;21:309-12.
21. Thiruchelvam M, McCormack A, Richfield EK, et al. Age-related irreversible progressive nigrostriatal dopaminergic neurotoxicity in the paraquat and maneb model of the Parkinson's disease phenotype. *Eur J Neurosci* 2003;18:589-600.
22. Lauder JM, Schambra UB. Morphogenetic roles of acetylcholine. *Environ Health Perspect* 1999;107 Suppl 1:65-9.
23. Costa LG, Richter RJ, Li WF, Cole T, Guizzetti M, Furlong CE. Paraoxonase (PON 1) as a biomarker of susceptibility for organophosphate toxicity. *Biomarkers* 2003;8:1-12.
24. Geldmacher DS. Stimulus characteristics determine processing approach on random array letter-cancellation tasks. *Brain Cogn* 1998;36:346-54.
25. Saunders M, Magnanti BL, Correia Carreira S, et al. Chlorpyrifos and neurodevelopmental effects: a literature review and expert elicitation on research and policy. *Environ Health* 2012;11 Suppl 1:S5.

26. Icenogle LM, Christopher NC, Blackwelder WP, et al. Behavioral alterations in adolescent and adult rats caused by a brief subtoxic exposure to chlorpyrifos during neurulation. *Neurotoxicol Teratol* 2004;26:95-101.
27. Ricceri L, Markina N, Valanzano A, et al. Developmental exposure to chlorpyrifos alters reactivity to environmental and social cues in adolescent mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 2003;191:189-201.
28. Ricceri L, Venerosi A, Capone F, et al. Developmental neurotoxicity of organophosphorous pesticides: fetal and neonatal exposure to chlorpyrifos alters sex-specific behaviors at adulthood in mice. *Toxicol Sci* 2006;93:105-13.
29. Roy TS, Andrews JE, Seidler FJ, Slotkin TA. Chlorpyrifos elicits mitotic abnormalities and apoptosis in neuroepithelium of cultured rat embryos. *Teratology* 1998;58:62-8.
30. Moreira EG, Yu X, Robinson JF, et al. Toxicogenomic profiling in maternal and fetal rodent brains following gestational exposure to chlorpyrifos. *Toxicol Appl Pharmacol* 2010;245:310-25.
31. Qiao D, Seidler FJ, Tate CA, Cousins MM, Slotkin TA. Fetal chlorpyrifos exposure: adverse effects on brain cell development and cholinergic biomarkers emerge postnatally and continue into adolescence and adulthood. *Environ Health Perspect* 2003;111:536-44.
32. Bouchard MF, Chevrier J, Harley KG, et al. Prenatal exposure to organophosphate pesticides and IQ in 7-year-old children. *Environ Health Perspect* 2011;119:1189-95.
33. Engel SM, Wetmur J, Chen J, et al. Prenatal exposure to organophosphates, paraoxonase 1, and cognitive development in childhood. *Environ Health Perspect* 2011;119:1182-8.
34. Rauh V, Arunajadai S, Horton M, et al. Seven-year neurodevelopmental scores and prenatal exposure to chlorpyrifos, a common agricultural pesticide. *Environ Health Perspect* 2011;119:1196-201.
35. Rauh VA, Perera FP, Horton MK, et al. Brain anomalies in children exposed prenatally to a common organophosphate pesticide. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012;109:7871-6.