

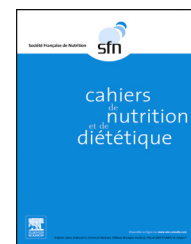


Disponible en ligne sur

**ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

**EM|consulte**  
www.em-consulte.com



## TOXICOLOGIE

# Alimentation, pesticides et pathologies neurologiques



Diet, pesticides and neurological diseases

**Ludmila Juricek, Xavier Coumoul\***

*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, France*

Reçu le 31 janvier 2014 ; accepté le 12 février 2014

Disponible sur Internet le 14 mars 2014

### MOTS CLÉS

Pesticides ;  
Contaminants alimentaires ;  
Maladie de Parkinson ;  
Troubles du neurodéveloppement ;  
Toxicologie

**Résumé** 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 neurodéveloppementaux. Pour finir, nous discuterons des avantages et des limites de ces études (concentrations, voie et durée de l'exposition, effets des mélanges...).

© 2014 Société française de nutrition. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

### KEYWORDS

Pesticides;  
Food contaminants;  
Parkinson's disease;  
Neurodevelopmental disorders;  
Toxicology

**Summary** 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...)

© 2014 Société française de nutrition. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [xavier.coumoul@parisdescartes.fr](mailto:xavier.coumoul@parisdescartes.fr) (X. Coumoul).

## 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 utilisés 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 autorisés (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 identifiées pour les pesticides organophosphorés et qui seront plus détaillées à la fin de ce chapitre.

Le présent article présente, 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 neurodéveloppemental, puis leur mise en perspectives.

## 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 détoxification [2]. Les neurones dopaminergiques seraient encore plus sensibles en raison :

- d'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] ;
- d'une concentration plus faible de molécules anti-oxydantes (ex. : glutathion) ;
- d'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 liée à un stimulus 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 sans le savoir 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 1960 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

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/2678464>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/2678464>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)