

Maladie de Parkinson et pesticides

Thierry Baron

► **To cite this version:**

Thierry Baron. Maladie de Parkinson et pesticides : Pathologie moléculaire de l'alpha-synucléine, relations potentielles avec la maladie de Parkinson. Les cahiers de la Recherche. Santé, Environnement, Travail, ANSES, 2014, La santé au travail, pp.12-14. <https://www.anses.fr/fr/content/les-cahiers-de-la-recherche> . anses-01715426

HAL Id: anses-01715426

<https://hal-anses.archives-ouvertes.fr/anses-01715426>

Submitted on 22 Feb 2018

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.

Maladie de Parkinson et pesticides

Pathologie moléculaire de l'alpha-synucléine, relations potentielles avec la maladie de Parkinson

Thierry BARON

Mots-clés : alpha-synucléine, dopamine, maladies neurodégénératives, maneb, neurones, paraquat, parkinson, pesticides, roténone

Les maladies neurodégénératives affectent le fonctionnement du cerveau ou plus généralement le système nerveux. L'une des plus connues est la maladie de Parkinson, décrite pour la première fois en 1817 par un médecin anglais qui lui donna son nom. Cette maladie entraîne la destruction lente et progressive des neurones dopaminergiques qui se situent dans la substance noire du cerveau¹⁸. Cette maladie se manifeste par des tremblements (au repos), une lenteur et une rigidité musculaires, et des symptômes secondaires (Ex. constipation, douleur, hypersudation, troubles du sommeil...). En France, 150.000 personnes sont atteintes de la maladie de Parkinson. C'est la deuxième cause de handicap moteur chez l'adulte.

Les origines de cette maladie sont méconnues. Plusieurs pistes ont été étudiées. La piste génétique : des formes héréditaires ont été observées mais la maladie de Parkinson intervient le plus souvent de manière sporadique. Depuis les années 1990, la piste environnementale est aussi favorisée et plusieurs études épidémiologiques cherchent et trouvent souvent des corrélations entre l'apparition de cette maladie et l'exposition aux métaux lourds (Ex. mercure, plomb...) et/ou pesticides. Depuis mai 2012, un décret classe, sous certaines conditions, la maladie de Parkinson comme maladie professionnelle pour les personnes exposées à des pesticides.

Le rôle de l'alpha-synucléine dans la maladie de Parkinson

Identifiée en 1988 par Luc Maroteaux¹⁹, l'alpha-synucléine est une petite protéine présente dans le système nerveux. Sa forme dépliée lui donne une grande flexibilité qui lui permet d'interagir avec d'autres protéines et de nombreuses molécules. Bien qu'elle soit présente chez tous les vertébrés, son activité est mal connue et beaucoup de recherches sont initiées pour comprendre son rôle. On sait que l'alpha-synucléine joue un rôle régulateur dans la sécrétion/neurotransmission de la dopamine²⁰ et serait impliquée, d'après plusieurs études, dans des mécanismes de protection des cellules en préservant les neurones d'une « mort cellulaire programmée » ou apoptose.



Alpha-synucléine

Unité Maladies Neuro-Dégénératives, Laboratoire de Lyon, Anses

¹⁸ C'est une structure du cerveau. Elle est un peu sombre car elle est riche en neuromélanine, une substance noire qui se trouve dans les neurones dopaminergiques (voir ci-dessous).

¹⁹ Université de Stanford en Californie, États-Unis.

²⁰ Précurseur de l'adrénaline et de la noradrénaline, la dopamine est aussi un neurotransmetteur, c'est-à-dire une substance qui permet de transmettre l'influx nerveux entre deux neurones. Les neurones qui utilisent la dopamine comme transmetteur sont dits « dopaminergiques ». La maladie de Parkinson est caractérisée par une diminution des quantités de dopamine dans le cerveau.

Historiquement, ce sont les rares cas héréditaires de maladie de Parkinson qui ont permis en premier de faire le lien entre l'altération de l'alpha-synucléine et l'apparition de troubles neurologiques. Puis, des analyses *post-mortem* de cerveaux d'autres patients atteints de la maladie de Parkinson, sous forme sporadique, ont révélé également des lésions caractéristiques dans les neurones dopaminergiques de la substance noire, témoignant de l'agrégation de l'alpha-synucléine sous une conformation²¹ inhabituelle, qu'on appelle les corps de Lewy. Cette agrégation de protéines est également caractéristique d'autres maladies neuro-dégénératives comme la maladie d'Alzheimer ou les maladies à prions. Une hypothèse avancée pour expliquer les maladies de Parkinson d'origine non génétique est qu'une substance chimique encore non identifiée pourrait mener à une agrégation de l'alpha-synucléine, et que cette déformation pourrait ensuite se propager.

Le projet de recherche :

Des études épidémiologiques suggèrent que l'exposition d'un sujet à des pesticides comme le maneb (molécule fongicide)²², le paraquat (molécule herbicide non sélectif)²³ et la roténone (insecticides)²⁴ ou, de manière générale, à certains agents chimiques toxiques augmente le risque de développer la maladie de Parkinson. Comment la neurotoxicité de ces substances se manifeste-t-elle ?

Pour essayer de comprendre les mécanismes, des cellules proches de celles présentes dans la substance noire ont été exposées à ces substances. Il s'agissait de cultures de cellules de neuroblastome, souvent utilisées dans les travaux sur la maladie de Parkinson. Pour certaines d'entre elles, on a simulé la maladie de Parkinson dans sa version héréditaire en introduisant à l'aide d'un vecteur viral un gène muté d'alpha-synucléine humaine.

Les tests ont été menés à forte dose, puisque pour chaque substance, on a ajusté la concentration sur un taux de survie à 72h des cellules de 50% ou 75%. Parmi les résultats obtenus :

- On observe une forte hausse de la quantité d'alpha-synucléine dans les cellules exposées en présence de paraquat (x2,8) et dans une moindre mesure avec le maneb et la roténone (1,7-1,8), le glyphosate n'ayant pas d'effet. Deux explications sont avancées : une moindre efficacité des mécanismes d'élimination des protéines mal repliées interne à la cellule, ou/et une exacerbation de la synthèse de la protéine.

Les méthodes développées lors de ce projet ouvrent la voie à des tests pour évaluer la neurotoxicité de diverses substances chimiques.

Dans le cas de la maladie de Parkinson, des dépôts d'alpha-synucléine, sous une forme insoluble fibrillaire, caractérisent les corps et neurites de Lewy (neurites dystrophiques)²⁵, inclus de façon caractéristique dans les neurones atteints. Or, le maneb, le paraquat et la roténone favorisent la formation de ces petites fibres (fibrilles) d'alpha-synucléine *in vitro*.

L'étude des effets de ces pesticides chez la souris a parfois permis d'observer à la fois l'accumulation progressive d'alpha-synucléine dans la substance noire du cerveau et la perte progressive des neurones dopaminergiques et de la dopamine. Cela a mené au développement de modèles *in vitro* où on expose une culture de neurones dopaminergiques qui réagissent à ces substances. On observe plusieurs effets sur la lignée neuronale :

²¹ Les propriétés des protéines sont en grande partie dues à leur conformation, c'est-à-dire la forme qu'elles prennent en se repliant naturellement. Dans certaines circonstances les protéines peuvent être mal repliées et devenir inactives voire nocives.

²² Selon des travaux publiés en 2009 par Sadie Costello, professeur d'épidémiologie à l'Université de Californie, 2009 et ses collaborateurs.

²³ Selon les études publiées en 1997 par Liou, en 2006 par Kamel, en 2008 par Dhillon et en 2009 par Costello. Sur le plan de la réglementation des produits phytosanitaires, le paraquat est une substance active interdite par l'Union européenne depuis 2007.

²⁴ Étude : Dhillon, 2008. Sur le plan de la réglementation des produits phytosanitaires, la roténone est une substance active interdite par l'Union européenne depuis 2008.

²⁵ Dépôts anormaux d'une protéine (Ex. alpha-synucléine) qui se forment à l'intérieur des cellules nerveuses du cerveau.

- la perturbation des mécanismes dans lesquels sont impliqués les neurotransmetteurs ;
- le blocage du transfert des substances *via* des vésicules à l'intérieur des neurones du réticulum endoplasmique vers l'appareil de Golgi.

La maladie de Parkinson ne se réduit pas à la seule présence de la protéine alpha-synucléine qui se révèle parfois toxique ou neuroprotectrice. Les hypothèses varient sans que les études puissent établir les mécanismes précis d'accumulation de l'alpha-synucléine : prolifération accrue des dépôts à l'intérieur des cellules nerveuses et/ou dégradation ralentie ?

Au-delà du rôle de la protéine alpha-synucléine dans certaines maladies neuro-dégénératives, il subsiste des interrogations. Ainsi, une corrélation entre les quantités et/ou les formes de la protéine et la maladie de Parkinson ne peut être établie avec certitude qu'après autopsie du patient : analyse des lésions *post-mortem*. La surexpression de l'alpha-synucléine est un facteur de risque de maladies neurodégénératives fréquentes. D'où la nécessité de trouver un marqueur qui pourrait contribuer à l'établissement d'un diagnostic *pre mortem* de la maladie de Parkinson.

Les équipes :

Thierry Baron

Unité Maladies Neuro-Dégénératives,
Laboratoire de Lyon, Anses

Thibault Andrieu

Inserm, Lyon

Financement : Anses

Contacts : thierry.baron@anses.fr