

## L'impact des pesticides de la famille des carbamates sur la maladie de Parkinson

Évaluation de l'impact des pesticides de la famille des carbamates sur l'activité de la protéine Park7, une déglycose protectrice vis-à-vis du développement de la maladie de Parkinson

**Julien DAIROU**, CNRS UMR 8601, Université de Paris

Les partenaires : **Xavier Coumoul**, Inserm UMR-S 1124, Université de Paris – **Pierre Nioche**, Inserm UMR-S 1124, Plateforme d'Analyses Moléculaires et Structurales, Université de Paris

Projet de recherche en cours depuis nov. 2019 (durée : 40 mois) – Financement : 199.992 € - Contact : [julien.dairou@univ-paris-descartes.fr](mailto:julien.dairou@univ-paris-descartes.fr)

Mots-clés : pesticide, produit phytosanitaire, exposition professionnelle, agriculture, maladie Parkinson, carbamate, manèbe, benomyl, lindane, paraquat, toxicologie, neurotoxicité, mécanisme action, homéostasie, glycation, protéine, enzyme, cellule, molécule, cystéine, inhibition, stress oxydant, signalisation

De nombreuses études épidémiologiques ont mis en évidence un lien entre la survenue de la maladie de Parkinson (MP) et le degré d'exposition aux pesticides. Ainsi, depuis 2012 en France, cette maladie neuro-dégénérative a été officiellement reconnue comme une pathologie professionnelle pour les agriculteurs en raison de leur importante exposition aux produits phytosanitaires. Parmi les produits utilisés, le manèbe un fongicide, a été relié, au cours d'études expérimentales, à la maladie de Parkinson. De plus, on a observé des effets beaucoup plus importants lorsqu'il était associé à un autre pesticide, le paraquat<sup>91</sup>.

Néanmoins, les mécanismes d'action liés à la neurotoxicité de ces pesticides restent méconnus, que ce soit au niveau cellulaire ou moléculaire.

<sup>91</sup> Un des herbicides les plus utilisés dans le monde mais interdit en Union européenne (de la famille des pyridines).

## La maladie de Parkinson

La maladie de Parkinson est une maladie neuro-dégénérative, qui évolue lentement. Elle résulte de la perte progressive des neurones dopaminergiques situés dans la « substance noire » (au centre du cerveau, régulant différentes fonctions motrices), entraînant directement ou indirectement la perturbation de différents messagers chimiques : manque de dopamine<sup>92</sup>, augmentation d'acétylcholine<sup>93</sup> et de glutamate<sup>94</sup>. Mais, ses causes sont incertaines.

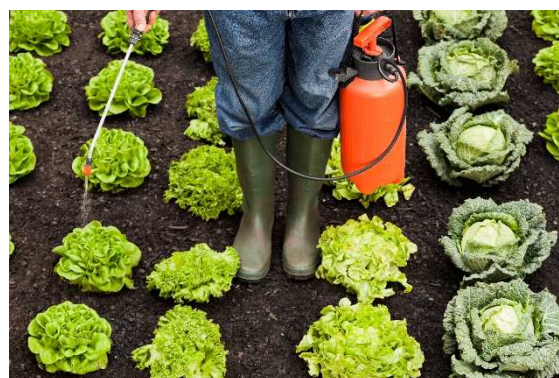


Illustration 15 : L'exposition aux pesticides (Source : iStockphoto)

Le stress oxydatif peut jouer un rôle majeur dans ce phénomène. L'apparition de dommages à l'ADN, la perturbation de certaines voies de signalisation<sup>95</sup> et/ou l'altération du système immunitaire sont autant de mécanismes susceptibles de sous-tendre les effets des pesticides sur la santé des populations exposées. En revanche, aucun travail de recherche n'a porté sur l'étude de la glycation dans un contexte d'exposition aux pesticides. Or, celle-ci peut entraîner les mêmes effets que le stress oxydatif, notamment des troubles de type parkinsonien.

<sup>92</sup> Molécule biochimique, qui permet la communication au sein du système nerveux (neurotransmetteur) ; elle influe directement sur le comportement (contrôle du mouvement, sensation de plaisir et de désir).

<sup>93</sup> Neurotransmetteur impliqué dans la mémoire et l'apprentissage.

<sup>94</sup> Un des neurotransmetteurs les plus actifs du cerveau, impliqué dans les sautes d'humeur et la fatigue.

<sup>95</sup> Pouvant conduire à une dérégulation de la prolifération ou de la mort cellulaire.

## La glycation

Découverte par Louis Camille Maillard en 1912, la glycation est un ensemble de réactions chimiques (formation d'adduits glucidiques sur les protéines et l'ADN), impliqué dans de nombreux mécanismes dont le vieillissement. C'est un phénomène qui progresse tout au long de la vie ; il se produit spontanément, générant des protéines et de l'ADN « glyqués ». Ces produits que l'on appelle des produits terminaux de glycations ne sont pas le plus souvent détruits ou éliminés de la cellule, ils sont ainsi néfastes pour l'organisme et représentent une source importante de dommages à l'ADN. Ils s'accumulent avec l'âge mais peuvent aussi provoquer un vieillissement accéléré, sous l'effet de facteurs externes (ex. « malbouffe », pollution, alcool, tabac, UV).

La glycation se décompose en trois étapes :

- La première dite « précoce » est réversible. Les produits intermédiaires issus de la glycation peuvent être réparés par l'enzyme universelle de réparation, la protéine Park 7 ;
- La seconde et troisième étape sont beaucoup plus graves car les produits terminaux issus de la glycation<sup>96</sup> (PTG) sont susceptibles d'exercer des effets délétères, impliqués dans plusieurs pathologies neuro-dégénératives comme la maladie de Parkinson.

## Le projet de recherche : ToxPARK

Nous avons trouvé récemment que la protéine Park 7 peut prévenir la formation de PTG de par sa fonction de réparation, et joue un rôle majeur dans les processus anti-glycation. Aujourd'hui, nous émettons l'hypothèse qu'un des liens moléculaires, entre exposition aux pesticides et risque de développer la maladie de Parkinson, implique la régulation de la

glycation *via* son système de défense porté par la protéine Park 7. Ce qui ouvre de nouvelles perspectives au regard de la fonction de Park 7 que nous avons découverte.

Dans ce contexte, le projet ToxPARK a pour but de caractériser la régulation de l'activité de Park 7 par les pesticides, dont ceux de la famille des carbamates et du paraquat, dans une démarche moléculaire et cellulaire. Aucun travail n'a jusqu'à présent porté sur l'étude de la glycation lors de l'exposition aux pesticides ; ce projet sera donc la première étude évaluant la toxicité des pesticides sur la fonction de réparation de la glycation (activité de Park 7) et sur son impact sur la formation des PTG.

## Méthodologie

L'effet des pesticides, les plus inhibiteurs de l'activité de Park 7, sera étudié dans des modèles *in vitro* et *ex vivo*. C'est l'un des aspects originaux du projet, compte tenu de nos découvertes récentes. Ces études permettront de déterminer les effets biologiques de certains pesticides sur la glycation, dont la régulation est très importante notamment dans la maladie de Parkinson.

Le projet s'articulera autour de deux axes principaux :

1. Caractérisation moléculaire de l'effet des pesticides sur l'activité de Park 7 ;
2. Effet de l'exposition des pesticides les plus actifs sur la voie de glycation.

<sup>96</sup> En anglais, « *Advanced glycation end-product* » ou AGEs.