

ISIS Pesticides

Le glyphosate provoque une croissance anormale et irréversible, ainsi qu'un retard du développement des cellules embryonnaires neuronales chez le rat

Des cultures neuronales primaires de rat, exposées au glyphosate, ont montré une morphologie anormale, une différenciation retardée et une diminution de l'activité de la voie de signalisation Wnt qui est impliquée dans le développement embryonnaire. [Dr Eva Sirinathsinghi](#)

Rapport de l'ISIS en date du 20/01/2016

L'article original s'intitule **Glyphosate Causes Irreversible Abnormal Growth & Delayed Development of Embryonic Rat Neuronal Cells** et il est accessible sur ce site : http://www.isis.org.uk/Glyphosate_Causes_Abnormal_Neuronal_Development.php

S'il vous plaît diffusez largement et rediffusez, mais veuillez donner l'URL de l'original et conserver tous les liens vers des articles sur notre site ISIS. Si vous trouvez ce rapport utile, s'il vous plaît, soutenez ISIS en vous abonnant à notre magazine [Science in Society](#), et encouragez vos amis à le faire. Ou jetez un oeil à notre librairie [ISIS bookstore](#) pour d'autres publications.

Une nouvelle étude conclut que les neurones embryonnaires de rat, mis en culture et exposés à des doses sub-létales de [glyphosate](#), montrent un retard de développement caractérisé par la réduction de la polarisation, de la complexité et de la morphologie des neurones.

Des anomalies sous-jacentes se sont traduites par une réduction de l'activité de la protéine Wnt * (Wnt5a), une molécule de transduction de la signalisation**, ainsi que la signalisation en aval de l'effecteur CaMKII (une protéine kinase II dépendant du rapport Ca²⁺ / calmoduline. Les effets de glyphosate ont été mis en évidence grâce à la restauration de l'activité normale de la signalisation Wnt, validant ainsi la participation du glyphosate pour provoquer des [effets neurotoxiques](#).

[* Selon Wikipédia, « **Wnt** est une [famille](#) de [glycoprotéines](#) intervenant dans l'[embryogenèse](#) et le [cancer](#). Le nom **Wnt** (prononcez « winnt ») est la réunion de **Wg** (en [anglais](#) : *wingless*, en français « sans aile ») et **Int** (en [anglais](#) : *integration site*, en français « site d'intégration »)¹. Le gène *wingless* a été identifié en premier lieu en tant que gène impliqué dans la [morphogenèse](#) chez la mouche du vinaigre [Drosophila melanogaster](#)... » Article complet sur : https://fr.wikipedia.org/wiki/Wnt_%28prot%C3%A9ines%29].

[** Selon Wikipédia, « La **transduction de signal** désigne le mécanisme par lequel une cellule répond à l'information qu'elle reçoit, par des agents chimiques ou autres signaux (tension,...). Elle commande une cascade de signaux secondaires, internes à la cellule ("signalling") ou externes (ex: action sur d'autres types cellulaires via des [interleukines](#)), et des processus cellulaires internes ([métabolisme](#), [cycle cellulaire](#), [motilité](#),...) ». Article complet sur : https://fr.wikipedia.org/wiki/Transduction_de_signal

La toxicité des herbicides à base de glyphosate et de leurs produits de formulations commerciales est largement reconnue dans la littérature scientifique, avec une

accumulation de preuves sur leurs effets neurotoxiques (voir [1]] [Banishing Glyphosate](#) * (ISIS rapport spécial).

* Version en français : "[Il faut interdire les herbicides à base de glyphosate dès maintenant](#)", par le Dr. Mae-Wan Ho, traduction de Jacques Hallard, mercredi 15 juillet 2009 - français.

* Voir aussi en français "[Il faut interdire les OGM dès maintenant à cause des risques sanitaires et environnementaux et surtout à la lumière des connaissances actuelles en génétique](#)" par le Dr. Mae-Wan Ho et le Dr. Eva Sirinathsinghji, vendredi 7 juin 2013. Traduction de Jacques Hallard - français

Des études ont également montré une liaison entre le glyphosate et la maladie de Parkinson après une exposition aiguë, une augmentation des manifestations chez les patients épileptiques, ainsi que des déficits dans l'apprentissage et la mémoire ; il y a de plus des preuves épidémiologiques de l'augmentation des problèmes de comportement qui sont rencontrés chez les enfants, comme par exemple le [trouble de déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité](#) (TDAH) (voir [1]).

En outre, une enquête récente sur les mécanismes neurotoxiques ont permis d'identifier une augmentation du [stress oxydatif](#) et de la mort cellulaire dans l'hippocampe de rats exposés, qui est liée à l'augmentation des niveaux du neurotransmetteur à glutamate extracellulaire [2]. Néanmoins, les mécanismes cellulaires sous-jacents du système nerveux sont restés inconnus à ce jour.

La formation des circuits neuronaux pendant le développement dépend de nombreux facteurs, y compris de la polarité des cellules neuronales.

[Polarité des cellules nerveuses - Selon Wikipédia, « Les **messages nerveux** sont des signaux chimiques ou électriques qui sont transmis par un ou plusieurs neurones face à un stimulus externe. Les signaux sont transmis par moyen du [potentiel d'action](#), une dépolarisation et repolarisation de la membrane d'un [neurone](#)...] Article complet sur : https://fr.wikipedia.org/wiki/Message_nerveux

La polarisation est cruciale pour le développement et le bon fonctionnement des divers types de cellules. Les neurones sont parmi les cellules qui sont les plus fortement polarisées : fonctionnellement et structurellement, les axones et les dendrites s'étendent à partir d'un corps cellulaire distinct et ils sont essentiels pour le traitement des informations et pour le flux du signal unidirectionnel qui caractérise les cellules neuronales. La formation des circuits neuronaux dépend donc de la complexité morphologique et de la différenciation des neurones, ainsi que de la mise en place d'une connectivité neuronale appropriée.

Des facteurs extrinsèques modulent également le développement des circuits neuronaux, - tels que la voie protéique extracellulaire Wnt - qui sont entre autres impliqués dans le développement de la polarité neuronale, de la croissance axonale et de la disposition des excroissances neuronales qui forment également des connexions avec d'autres cellules synaptiques. Les anomalies de polarité et la différenciation neuronale observées dans cette dernière étude ont donc des répercussions sur les mécanismes qui sont à l'origine des propriétés tératogènes * et neurotoxiques du glyphosate.

[* Selon Wikipédia, « La **tératogenèse** désigne la production de [malformations](#). Issu du [grec](#), le terme signifie littéralement « création de [monstres](#) »; il dérive de la [tératologie](#), l'étude des causes et du développement des malformations congénitales. Le terme de « tératogenèse » a aussi un sens plus restreint, désignant le développement « [anormal](#) » de masses cellulaires durant la croissance foétale, causant des déformations au [foetus](#). Des produits tels que l'[agent orange](#)¹, le [diéthylstilbestrol](#), ou la [thalidomide](#) sont dits [tératogènes](#). Certains [virus](#) aussi peuvent être tératogènes, de même que l'usage de psychotropes, d'[alcool](#) ou de [tabac](#) par les femmes enceintes...] Article complet sur : <https://fr.wikipedia.org/wiki/T%C3%A9ratogen%C3%A8se>].

En effet, les protéines Wnt sont très impliquées lors du développement embryonnaire [3], y compris celui du tube neural, et des défauts dans des tubes neuronaux ont été fréquemment observés et rapportés dans les régions où le glyphosate est énormément utilisé, comme c'est le cas en Argentine * (voir [1]).

[* Nous conseillons de prendre connaissance de no articles cités ci-après :

["La tragédie humaine du 'Roundup' en Argentine" par Claire Robinson](#) mercredi 6 octobre 2010 par Robinson Claire - *français*

[Déclaration prononcée au 3ème Congrès national par des médecins de villes situées dans les territoires d'Argentine subissant des pulvérisations avec des agrochimiques](#) dimanche 17 janvier 2016 par ISIS - *français*

["Maladies dues aux pesticides et aux sojas génétiquement modifiés \(OGM\) Appel pour une interdiction de l'épandage aérien des pesticides en Argentine" par le Dr Eva Sirinathsinghi](#) dimanche 29 janvier 2012 par Sirinathsinghi Eva - *français*]

Des niveaux sub-létaux de glyphosate induisent une morphologie neuronale anormale

Une étude dirigée par le Dr Rosso de l'Université de Rosario en Argentine, a été réalisée afin de mieux comprendre comment les doses sub-létales * de glyphosate (N-phosphonométhyle glycine) peuvent induire une neurotoxicité [4].

[* **Dose sub-létale** en toxicologie et pharmacologie - Adj. * sub : du préfixe latin sub, sous, position inférieure, peu élevé (en quantité) ; * létal : du latin letum [létal], mort. L'adjectif sublétal signifie : sous le seuil entraînant la mort. Exemple : une dose sublétale d'un médicament ou d'un poison correspond à une quantité juste inférieure à celle qui est suffisante pour provoquer la mort. Dans les laboratoires de toxicologie, on s'efforce de déterminer avec le plus de précision possible les doses sublétales de nombreux produits toxiques : herbicides, pesticides etc. © Georges Dolisi. Source : <http://www.medicopedia.net/term/21857.1.xhtml>

Tout d'abord, les chercheurs ont effectué des expériences avec le produit MTT [3-(4,5-diméthylthiazole-2-yl)-2,5-diphényltétrazolium] pour étudier la viabilité des cellules primaires de l'hippocampe cultivées et provenant d'embryons âgés de 18 jours. On évalue l'activité métabolique des enzymes cellulaires, ce qui reflète la viabilité de la cellule et cela est un test de viabilité *in vitro* classique.

Cela a été fait pour déterminer la plage des doses sub-létales qui pourraient être utilisées dans la poursuite de la recherche. Avec un ajout de 2, 4 et 6 mg / ml de glyphosate pour tester les cellules, les chercheurs n'ont trouvé aucune différence significative dans la

viabilité inférieure à 6 mg / ml. Mais à 6 mg / ml, environ 25% des cellules sont mortes après une exposition pendant 4 jours.

Avec des doses sub-létales estimées à 4 mg / ml, les chercheurs ont continué à voir si ces faibles niveaux ont pu provoquer une neurotoxicité induite, par l'évaluation de la mesure de la polarisation au cours du processus de différenciation des cellules neurales. Ils ont fait cela en mesurant la longueur et la morphologie des branches axonales et dendritiques.

Après un jour d'exposition au glyphosate, 38% des cellules avaient des axones, comparativement à 70% des cellules servant de témoins de contrôle (voir la figure 1a). Après une exposition pendant 48 heures, 70% des cellules avaient des axones par rapport à 80% chez les cellules témoins, ce qui suggère un retard dans le processus de développement des axones après le traitement avec du glyphosate.

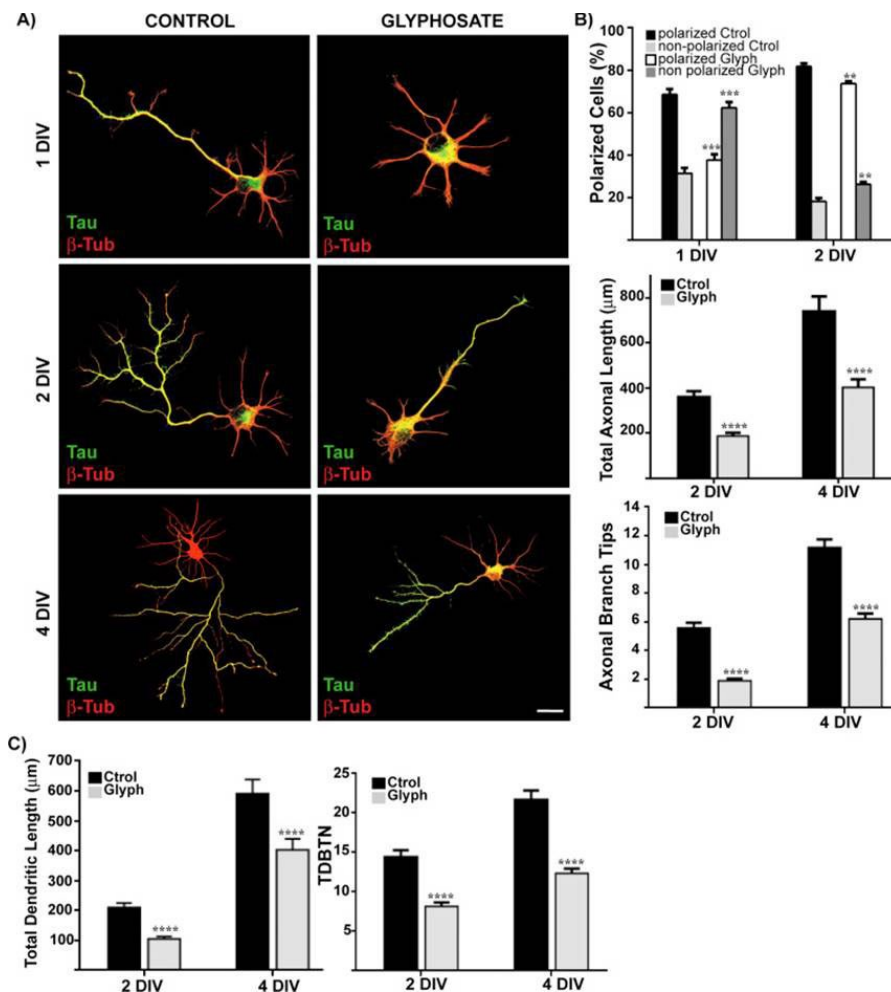
Les axones des témoins observés étaient également significativement plus longs, avec davantage de branchements ou ramifications (voir la figure 1b). La longueur et la complexité des dendrites étaient également significativement plus faibles que les neurones chez les témoins de contrôle.

Les effets étaient irréversibles : les neurones exposés au glyphosate pendant une journée, puis cultivés dans un milieu frais sans glyphosate pendant encore un autre jour, a montré une réduction significative de la longueur axonale et des ramifications.

Figure 1 ci-dessous - Les doses sub-létales (4 mg / ml) du glyphosate induisent une morphologie anormale des neurones embryonnaires et un retard de la différenciation chez les rats soumis à l'expérience ; (A) des images de microscope confocal de neurones immuno-étiquetés avec le marqueur axonal TAU1 (en vert) et l' β -tubuline (en rouge) à la suite d'une culture in vitro pendant 1, 2 et 4 jours ; (B) Nombre de cellules polarisées, longueur totale de l'axone, et total des extrémités des branches ou ramifications axonales dans les cellules traitées avec du glyphosate, après 2 et 4 jours de culture ; (C) longueur dendritique totale et nombre total de pointes de ramifications dendritiques dans les neurones traités avec du glyphosate, après 2 et 4 jours de culture in vitro.

L'analyse des cônes de croissance (situés sur les extrémités capables de développer des dendrites et des axones qui cherchent des cibles synaptiques de contact avec d'autres neurones) a montré que le glyphosate a provoqué une réduction significative de leur taille. La coloration de marqueurs des cônes de croissance des processus secondaires, ainsi que les potentiels des neurones, a révélé respectivement une réduction de 70% et de 54%. En outre, l'organisation de l'actine (une protéine structurale abondante dans les neurones) autour des cônes de croissance a été perturbée. La polarisation neuronale dépend de l'organisation du cytosquelette d'actine.

L'application aux neurones d'un produit chimique qui déstabilise l'actine, la cytochalasine D, s'est montrée capable de supprimer les effets du glyphosate, montrant ainsi que la neurotoxicité du glyphosate fonctionne via une perturbation de l'organisation et de la stabilité du cytosquelette d'actine.



Les voies de signalisation Wnt sous-tendent une toxicité du glyphosate sur les neurones

Ayant une bonne connaissance du rôle de la voie de signalisation à base de protéines Wnt dans le développement des circuits neuronaux, les chercheurs ont ensuite cherché à voir si la voie Wnt pouvait être dérégulée par un traitement au glyphosate.

Ils ont tout d'abord regardé les niveaux d'expression des différentes protéines Wnt. Ils ont trouvé que le traitement avec le glyphosate avait réduit l'expression de l'ARNm (d'environ 25%) d'un gène du système Wnt, Wnt5a, après 24 heures suivant un traitement avec du glyphosate à la dose de 4 mg / ml.

Après 48 heures, il y avait également une réduction significative des niveaux des protéines Wnt5a. La protéine Wnt5 s'était montrée précédemment comme étant impliquée dans la croissance axonale et dans la formation des ramifications, l'orientation des axones et le développement des neurites, ainsi que l'organisation de l'actine : Wnt5 a été perturbée à la suite d'un traitement au glyphosate [5-8].

Pour confirmer la participation de la protéine Wnt5a dans la neurotoxicité induite par le glyphosate, des protéines recombinantes WNT5A ont été ajoutées à des cultures de neurones ainsi que du glyphosate ; cela a entraîné chez les neurones une morphologie similaire à celle des témoins de contrôles (voir la figure 2).

Après 2 jours de traitement au glyphosate à côté de protéine Wnt5a recombinante, les neurones ont montré la formation normale des axones quant à leur longueur et leurs ramifications, ainsi qu'une complexité normale de la ramification dendritique.

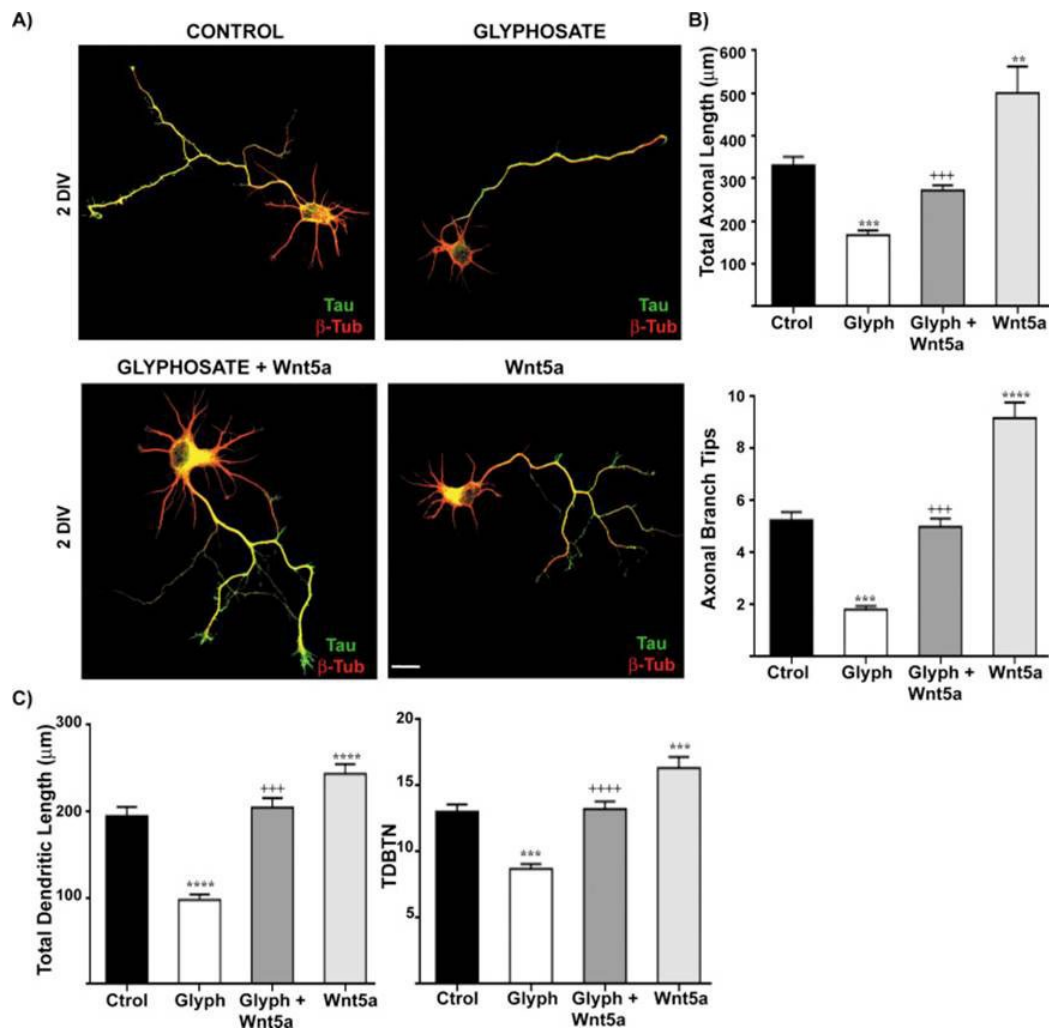


Figure 2 - La neurotoxicité du glyphosate évitée par l'addition de protéines Wnt5a aux cellules neuronales ; (A) Des images de microscope confocal de neurones traités avec du glyphosate et la protéine Wnt5 recombinante après 2 jours de culture in vitro ; (B) La longueur axonale et le nombre d'extrémités de branches axonales dans les cellules traitées avec du glyphosate avec et sans la protéine recombinante Wnt5a ; (C) Longueur dendritique et nombre total de pointe de ramifications dendritiques dans les cellules traitées avec du glyphosate, avec et sans protéine recombinante Wnt5a.

Les protéines Wnt peuvent intervenir dans la signalisation par différentes voies, appelées les voies canoniques et les voies non canoniques. La voie Wnt canonique provoque l'accumulation de β -caténine dans les cellules qui agissent comme un activateur pour l'activité de transcription. Il existe deux voies non canoniques : la voie de polarité cellulaire planaire non canonique et la voie non canonique Wnt, dépendante du calcium.

Cette dernière voie permet de réguler la libération de calcium par le réticulum endoplasmique afin de contrôler les niveaux de calcium intracellulaire. Un taux accru de calcium conduit à l'activation de molécules de signalisation telles que la protéine kinase II dépendante de Ca^{2+} /calmodulin (CaMKII), qui est impliquée dans de nombreuses voies, y

compris dans celles qui sont importantes pour l'apprentissage et la mémoire, pour le développement des circuits de neurones et la plasticité synaptique, pour l'homéostasie du calcium, et enfin dans la recapture dans les cellules myocytes cardiaques *, entre autres choses.

[* Selon Wikipédia, « Les **myocytes cardiaques**, ou **cardiomyocytes**, sont des cellules contractiles composant le muscle cardiaque. Ce sont des cellules musculaires particulières en raison des disques de jonctions (ou disques intercalaires) qui les séparent. Ces disques intercalaires contiennent des **desmosomes** et des **jonctions communicantes** (jonctions gap). Les desmosomes permettent de lier les cellules musculaires ensemble, alors que les jonctions communicantes permettent le transfert des potentiels d'action. Jusqu'à dans les années 1980, les cardiomyocytes étaient considérées comme incapable de se diviser. Cette assertion s'est révélée être fausse et la division cellulaire participe ainsi à l'hypertrophie ventriculaire gauche du patient âgé¹ ou lors d'une **insuffisance cardiaque**². En fait, le renouvellement cellulaire se fait durant toute la vie à un taux réduit puisque moins de 50 % des cellules cardiaques sont renouvelées durant ce laps de temps³... » Article complet à lire sur le site : <https://fr.wikipedia.org/wiki/Cardiomyocyte>

Les chercheurs ont constaté qu'après 24 heures d'exposition au glyphosate, les neurones de l'hippocampe en culture ont montré des niveaux de taux de CaMKII phosphorylés réduits de 25%. Les voies canoniques ne sont pas modifiées par un traitement avec du glyphosate.

L'abaissement de l'expression de CaMKII, en utilisant des techniques d'interférence à ARN, a supprimé les effets neurotoxiques du glyphosate sur les neurones, ce qui indique que la protéine Wnt5a nécessite CaMKII pour déclencher ses effets sur la croissance des axones et sur leur allongement.

En outre, l'abaissement de l'expression de CaMKII dans les neurones non traités a provoqué des anomalies semblables à celles qui ont été observées en cours d'un traitement au glyphosate : ceci suggère que les effets du glyphosate fonctionnent via une réduction de l'activité de CaMKII.

Conclusion

Bien que le glyphosate se soit déjà montré comme pouvant affecter à la fois la santé des personnes et l'état de la planète, de nouvelles recherches ont contribué à élucider les mécanismes sous-jacents de ses effets toxiques. Ce travail va encore servir pour confirmer davantage les dangers de l'utilisation répandue de la matière active à effet herbicide, le glyphosate.

Références

1. Banishing Glyphosate, Special ISIS report, 2015 http://www.isis.org.uk/Banishing_Glyphosate.php
2. Cattani D, de Liz Oliveira Cavalli VL, Heinz Rieg CE, Domingues JT, Dal-Cim T, Tasca CI, Mena Barreto Silva FR, Zamoner A. Mechanisms underlying the neurotoxicity induced by glyphosate-based herbicide in immature rat hippocampus: involvement of glutamate excitotoxicity. *Toxicology* 2014, 320:34-45. doi: 10.1016/j.tox.2014.03.001. Epub 2014 Mar 15.

3. Ciani L & Salinas PC. WNTS in the vertebrate nervous system: from patterning to neuronal connectivity. *Nature Reviews Neuroscience* 2005, 6, 351-362
4. Coullery RP, Ferrari ME, Rosso SB. Neuronal development and axon growth are altered by glyphosate through a WNT non-canonical signaling pathway. *NeuroToxicology* 2016, 52, 150-161
5. Bodmer D, Levine-Wilkinson S, Richmond A, Hirsh S, Kuruvilla R. Wnt5a mediates nerve growth factor-dependent axonal branching and growth in developing sympathetic neurons. *Journal of Neuroscience* 2009, 29, 7569-81. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1445-09.2009.
6. Li L, Fothergill T, Hutchins BI, Dent EW, Kalil K. Wnt5a evokes cortical axon outgrowth and repulsive guidance by tau mediated reorganization of dynamic microtubules. *Developmental Neurobiology* 2014, 74, 797-817. doi: 10.1002/dneu.22102. Epub 2013 Sep 30.
7. Hutchins BI, Li L, Kalil K. Wnt-induced calcium signaling mediates axon growth and guidance in the developing corpus callosum. *Science Signalling* 2012, 5(206):pt1. doi: 10.1126/scisignal.2002523
8. Pino D, Choe Y, Pleasure SJ. Wnt5a controls neurite development in olfactory bulb interneurons. *ASN Neuro*. 2011, 3 (3):e00059. doi: 10.1042/AN20100038.

[membership](#) | [sitemap](#) | [support ISIS](#) | [contact ISIS](#)

© 1999-2016 The Institute of Science in Society

Traduction et addition de compléments entre [...] : Jacques Hallard, Ing. CNAM, consultant indépendant. Adresse : 585 Chemin du Malpas 13940 Mollégès France

Courriel : jacques.hallard921@orange.fr

Fichier : ISIS Pesticides ***Glyphosate Causes Irreversible Abnormal Growth & Delayed Development of Embryonic Rat Neuronal Cells*** French version.2
