COLLEGE ED DOCTORAL BIOLOGIE PAYS DE LA LOIRE SANTE

Nantes Univers

THESE DE DOCTORAT DE

NANTES UNIVERSITE

ECOLE DOCTORALE N° 605
Biologie-Santé
Spécialité : Physiologie, Physiopathologie

Par

Zoé GAREL

Le métabolite R471811 du chlorothalonil modifie l'équilibre entre les agents oxydants et les antioxydants dans les cellules épithéliales intestinales humaines

Thèse présentée et soutenue à Nantes, le 25 novembre 2026
Unité de recherche : INSERM U1235, TENS, Nantes, France

Rapporteurs avant soutenance :

Laurence HUC	DR - INRAE UMR_S 1085, IRSET, Rennes, France.
Éric HOUDEAU	DR - INRAE UMR 1331, Toxalim, Toulouse, France.

Composition du Jury :

Président(e):	Prénom Nom	Fonction et établissement d'exercice (8) *(à préciser après la soutenance)*
Examinateurs :	Laurence HUC	DR - INRAE UMR_S 1085, IRSET, Rennes, France.
	Éric HOUDEAU	DR - INRAE UMR 1331, Toxalim, Toulouse, France.
	Patricia PARNET	DR - INRAE UMR_A 128, PhAN, Nantes, France.
	Isabelle GROSS	CR - Inserm UMR_S 1260, Unistra, Strasbourg, France.
	Frédérick BARREAU	CR - Inserm U1220, IRSD, Toulouse, France.
Dir. De thèse :	Michel NEUNLIST	DR - Inserm U1235, TENS, Nantes, France.
Co-dir. de thèse :	Sophie TALON	MCU - Inserm U1235, TENS, Nantes, France.
	Mickaël DERANGEON	MCU - Inserm UMR 1087 / CNRS UMR 6291, Institut du Thorax, Nantes, France.

Invitée

Valentine MOULLE	PhD - Inserm U1235, TENS, Nantes, France.

COLLEGE ED
DOCTORAL BIOLOGIE
PAYS DE LA LOIRE SANTE

Nantes Univers

Titre : Le métabolite R471811 du chlorothalonil modifie l'équilibre entre les agents oxydants et les antioxydants dans les cellules épithéliales intestinales humaines

Mots clés : R471811, Barrière épithéliale intestinale, homéostasie redox, eau potable, chlorothalonil.

Résumé : Présents de manière ubiquitaire dans l'eau destinée à la consommation humaine, les résidus de pesticides constituent une source d'exposition chronique majeure. Parmi eux, le R471811, principal métabolite persistant du fongicide chlorothalonil, s'impose aujourd'hui comme le métabolite de pesticide le plus fréquemment quantifié dans les réseaux d'eau français, bien que classé comme non pertinent par l'ANSES. Ce travail de thèse s'est attaché à évaluer la bioactivité de ce composé sur la barrière épithéliale intestinale, première interface de confrontation aux xénobiotiques ingérés. En exposant un modèle de monocouches cellulaires Caco-2 polarisées à des concentrations environnementales (0,3 µg/L), nos résultats démontrent que le R471811 reprogramme l'homéostasie redox de l'entérocyte selon une cinétique séquentielle, associant une perturbation mitochondriale précoce, une production d'anion superoxyde et une accumulation intracellulaire de glutathion réduit (GSH), sans altérer la perméabilité de la barrière. De plus, ce métabolite module significativement la réponse épithéliale face à un stress inflammatoire. En révélant qu'un composé qualifié de non pertinent exerce une bioactivité moléculaire propre à bas bruit, cette étude souligne la nécessité d'étudier les métabolites de transformation des pesticides et plaide pour l'intégration d'autres modèles dans l'évaluation des risques.

Title : The chlorothalonil metabolite R471811 alters the oxidant/antioxidant balance in human intestinal epithelial cells

Keywords : R471811, intestinal epithelial barrier, redox homeostasis, drinking water, chlorothalonil

Abstract : Pesticide residues, which are ubiquitous in water intended for human consumption, constitute a major source of chronic exposure. Among them, R471811, the primary persistent metabolite of the fungicide chlorothalonil, is now the most frequently quantified metabolit in French water systems, despite being classified as "not relevant" by ANSES. This doctoral thesis focused on evaluating the bioactivity of this compound on the intestinal epithelial barrier, the first line of defense against ingested xenobiotics. By exposing a model of polarized Caco-2 cell monolayers to environmental concentrations (0.3 µg/L), our results demonstrate that R471811 reprograms enterocyte redox homeostasis according to sequential kinetics, involving early mitochondrial disruption, superoxide anion production, and intracellular accumulation of reduced glutathione (GSH), without altering the permeability of the barrier. Furthermore, this metabolite significantly modulates the epithelial response to inflammatory stress. By revealing that a compound previously deemed irrelevant exhibits its own molecular bioactivity with low background noise, this study underscores the need to study pesticide transformation metabolites and advocates for the incorporation of additional models into risk assessment.