



EVALUATION DE LA TOXICITE DE 28 SUBSTANCES CHIMIQUES DE SYNTHÈSE

Afin de prouver la fiabilité de notre Programme de toxicologie scientifique (PTS), nous avons évalué la toxicité de 28 substances chimiques de synthèse, c'est-à-dire des substances fabriquées par l'homme, non extraites de plantes ou autrement présentes dans la nature. Le PTS nous a permis de confirmer leur toxicité et, de plus, de comprendre par quels mécanismes ces substances affectent nos cellules.

Que ce soit clair : notre but n'était pas de nous substituer aux instances qui doivent fournir des informations sur la toxicité des produits mais de démontrer que le PTS est fiable. Nous avons donc testé des substances dont nous savions déjà qu'elles sont dangereuses. Nous avons démontré que ce danger pouvait être mis en évidence avec le PTS, en quelques jours, et que le PTS permet de savoir quels sont les risques majeurs liés à chaque substance, risques qui n'étaient pas tous connus jusqu'à présent. Certaines de ces substances étaient classées comme cancérigènes pour les rongeurs mais seulement comme "possibles" ou "probables" cancérigènes pour les humains. Nul besoin, donc, d'avoir recours aux rongeurs, lesquels n'ont pas forcément la même réaction que les humains.

Effets évalués

Pour bien comprendre nos résultats, il faut d'abord comprendre quels effets nous avons cherché à mettre en évidence sur les cellules et qu'est-ce que cela signifie pour l'individu entier. Nous avons tout d'abord sélectionné 1100 gènes humains dont les activités sont connues dans la neutralisation d'une substance agressive pour la cellule (détoxification), son élimination (excrétion), la réparation des dommages qu'elle a occasionnés (sur l'ADN, sur des protéines, etc.), la sécurisation de la cellule face à l'agression (réponse au stress, adaptation du métabolisme), la conduite ultérieure de la vie de la cellule (contrôle de la division), son devenir à terme, etc. Pour des raisons de coût, nous n'avons finalement mis sur les puces que 51 gènes regroupés en 6 familles, selon les pathologies dans lesquelles ils interviennent préférentiellement. Les membres d'une famille sont donc des "marqueurs de voies pathologiques", qui "pavent" en quelque sorte la route conduisant la cellule vers une maladie. Beaucoup de ces gènes interviennent dans deux ou plusieurs des 6 voies pathologiques.

Il est important de comprendre la stratégie de cette sélection, qui repose sur une connaissance approfondie du rôle de chaque gène dans les différentes fonctions de la cellule. Encore une fois, cette sélection ne s'est pas faite au hasard ; nous avons étudié des gènes "chefs d'orchestre" ou des gènes "ouvriers indispensables", dont la perturbation déclenche des troubles importants au sein de la cellule.

1. Stress cellulaire : tout comme nous, la cellule est stressée lorsqu'elle est confrontée à une agression aiguë, c'est-à-dire lorsqu'elle est envahie par des molécules qui déstabilisent son milieu intérieur ou attaquent les molécules qu'elle a elle-même produites. Nos puces contenaient 5 gènes impliqués dans la réponse au stress oxydatif (GSS, dont le produit assure la détoxification chimique en général; GPX1 et SOD1, dont les produits éliminent les radicaux libres ; GSTM3, dont le produit détoxifie les composés électrophiles ; EPHX1, dont le produit détoxifie des molécules aromatiques), 2 gènes impliqués dans la survie de la cellule confrontée à un stress (TRPM2, dont le produit peut, si le dommage n'est pas réparé, conduire à la mort de la cellule ; HSPA9B, dont le produit est impliqué dans l'intégrité et le surnombre de chromosomes suite à un stress) et 2 gènes impliqués dans la réponse inflammatoire (PTGS2, la cible du Vioxx, dont le produit synthétise des prostaglandines et agit sur la pression sanguine ; NOS2A, dont le produit intervient lors d'une atteinte immunitaire).

Si nous constatons la perturbation de ces gènes, c'est que la cellule est soumise à un stress suite à l'exposition à la substance chimique, qu'elle tente de réparer les dommages et qu'elle peut s'autodétruire si elle ne parvient pas à lutter contre les effets de la substance. Selon la nature du dommage et si des mécanismes de réparation ne sont pas mis en place, il pourra en résulter, pour l'individu, des pathologies différentes : cancer suite à l'action des radicaux libres, pathologies inflammatoires ou auto-immunes, ou, comme dans le cas du Vioxx, problèmes cardio-vasculaires, etc.

2. Dommages à l'ADN : l'ADN étant le support de l'information génétique, c'est-à-dire, à la fois ce qui dirige l'activité cellulaire et toutes les informations qui seront transmises aux cellules filles, "cabosser" l'ADN peut avoir des conséquences très graves aussi bien pour l'activité de la cellule que pour sa descendance. Nos puces contenaient 3 gènes impliqués dans la réparation de l'ADN (RAD50, RAD51, NFKB1), 3 gènes dont les produits suspendent la progression du cycle cellulaire en réponse au dommage, c'est-à-dire des gènes qui interrompent la vie de la cellule et l'empêchent de se reproduire tant que le dommage n'est pas réparé (CDC25C, CDK4 et CDKN1A) et 3 gènes déclenchant la mort cellulaire (apoptose) en réponse au dommage, c'est-à-dire des gènes qui ordonnent à la cellule de se suicider si le dommage n'est pas réparé, de sorte qu'elle ne gêne pas le fonctionnement de l'organe et qu'elle n'ait pas des cellules filles dont l'ADN serait également défectueux (APAF1, ATM, BAX).

Si ces gènes sont perturbés, cela signifie que ces mécanismes ne vont pas jouer et que des cellules dont l'ADN est endommagé pourront effectivement survivre et se multiplier. Selon l'endroit où l'ADN est endommagé et les cellules dans lesquelles il est endommagé, et si des mécanismes de réparation mettant en jeu l'ensemble de l'organisme ne sont pas mis en place, il peut en résulter, pour l'individu, l'apparition d'un cancer, ou des enfants souffrant de malformations, etc.

3. Cycle cellulaire : un moment important de la vie de la cellule est quand elle se divise pour donner lieu à deux cellules filles. Ceci suppose de dupliquer l'ADN, afin que chaque cellule fille en reçoive un exemplaire, et de répartir équitablement tous les organites et molécules que possédait la cellule mère. C'est toute une organisation dont chaque étape est contrôlée et ne se fait que si l'étape précédente s'est déroulée

sans problème. Nos puces contenaient 2 gènes contrôlant la prolifération cellulaire (FOS, JUN) et 7 gènes impliqués dans l'arrêt de la division cellulaire et le signal apoptotique, c'est-à-dire des gènes qui peuvent forcer la cellule à se suicider si la division ne se déroule pas correctement (BCL2, GADD45A, MDM2, TP53, EGF, PPARA, TUBA1).

Si ces gènes sont perturbés dans la cellule mère, celle-ci pourra éventuellement générer des filles qui ne seront pas à même d'assumer leur fonction et qui pourront, à leur tour, se diviser en cellules anormales aussi. Ces problèmes pourront favoriser l'apparition de cancers.

4. Neurotoxicité : il nous semblait important d'évaluer cet effet car nous savons que de nombreux insecticides tuent leurs cibles en bloquant leur système nerveux. Ces substances, que nous pouvons inhaler ou absorber à la campagne ou dans d'autres lieux où elles sont employées, ont-elles le même effet sur nous ? Si c'est le cas, cela pourrait expliquer l'augmentation du nombre de personnes atteintes de maladies neurologiques comme Parkinson ou Alzheimer ou comme le cancer du cerveau dont le nombre de cas a été multiplié par plus de 10 parmi les personnes âgées de 35 à 39 ans dans la seconde moitié du XXe siècle. Nos puces contenaient 8 gènes intervenant (mais pas exclusivement, certains ayant aussi d'autres rôles importants), dans la transmission neuronale et dans la mise en place du système nerveux au cours du développement embryonnaire et foetal (ACHE, CTSD, DRD2, TH, BZRP, THBS1, HOXD1, ROBO1).

Si ces gènes sont perturbés, on peut s'attendre à des troubles neurologiques, mais aussi psychologiques (schizophrénie, troubles obsessionnels compulsifs), ainsi qu'à des malformations du système nerveux, cardiaques ou des membres si c'est le fœtus qui subit ces perturbations.

5. Réponse hormonale : du taux de sucre dans le sang à la reproduction, les hormones régulent de nombreuses fonctions physiologiques. Cette régulation suppose une harmonie très précise entre boucles d'action et de rétroaction, de sorte qu'il suffit d'une infime quantité d'une substance active pour perturber notre système endocrinien. Nos puces contenaient 10 gènes dont l'expression est sous contrôle hormonal (TFF1, CTSD, PGR, RAN, AR, CREB1, ESR1, CALR, CYP19A1, ALB).

Certains de ces gènes codent pour des récepteurs aux hormones stéroïdes sexuelles et leur perturbation pourrait expliquer les malformations génitales ou la diminution de la fertilité masculine, mais aussi les cancers hormono-dépendants comme celui du sein ou de la prostate.

6. Organisation et contrôle de conformation des protéines : si les gènes sont les directeurs de la vie cellulaire, les protéines en sont les acteurs, les ouvriers. Chacune a une composition donnée en acides aminés, molécules plus petites qui s'enchaînent pour former la protéine. Chacune a aussi une structure tridimensionnelle optimale pour lui permettre d'effectuer correctement sa tâche. Une protéine mal repliée sera non seulement inefficace mais, en plus, peut provoquer des réactions auto-immunes. Nos puces contenaient 6 gènes impliqués dans le contrôle qualité des protéines (HSPA5, XBP1, ATF6, ERN1, C12orf8, A2M).

Si ces gènes sont perturbés, des protéines mal repliées pourront s'accumuler dans les cellules et les "asphyxier". Ceci peut déclencher une réaction de notre système immunitaire qui cherchera à éliminer ces cellules. Un tel mécanisme pourrait être à l'oeuvre dans des maladies telles que celles d'Alzheimer ou de Parkinson, le diabète de type II, certains cancers, peut-être la sclérose en plaques, etc.

Substances testées et résultats

1. 1,4 Dioxane : solvant utilisé dans des domaines très variés (pour extraire des huiles animales et végétales, dans les peintures, vernis, détergents, cosmétiques, insecticides et herbicides, industrie du caoutchouc, etc.). Nos observations : Dans les cellules hépatiques, cette substance inhibe de 2 des 9 gènes marqueurs du stress cellulaire (répression jusqu'à 3 fois), 1 des 9 gènes marqueurs de dommages à l'ADN (répression 3 fois), aucun des 9 gènes marqueurs du contrôle du cycle cellulaire, aucun des 8 gènes marqueurs de la neurotoxicité, stimule 1 et réprime 2 des 10 gènes répondant aux hormones (stimulation 2 fois, répression jusqu'à 3 fois), n'affecte aucun des 6 gènes impliqués dans les maladies conformationnelles. Exposée, au 1-4 dioxane, la cellule hépatique donc voit ses capacités à faire face à 3 des 6 voies pathologiques testées affectées ponctuellement. Dans les cellules neuronales, cette substance et ses métabolites inhibent 4 des 9 gènes marqueurs du stress cellulaire (répression jusqu'à 8 fois), 2 des 9 gènes marqueurs de dommages à l'ADN (répression jusqu'à 3 fois), 2 des 9 gènes marqueurs du contrôle du cycle cellulaire (répression jusqu'à 3 fois), 1 des 8 gènes marqueurs de la neurotoxicité (répression 2 fois), 1 des 10 gènes répondant aux hormones (répression 4 fois), 2 des 6 gènes impliqués dans les maladies conformationnelles (répression 3 fois). Exposée au 1-4 dioxane et ses métabolites, la cellule neuronale voit donc ses capacités à faire face aux 6 voies pathologiques testées ponctuellement compromises notamment dans celle de la réponse au stress. Résumé : le dioxane et ses métabolites entraînent les deux lignées de cellules humaines dans 3 des 6 voies pathologiques testées, en réprimant quasi-systématiquement l'expression des gènes marqueurs correspondants. A en juger par son action sur les gènes marqueurs, le potentiel pathologique du 1-4 dioxane implique toutes les fonctions cellulaires étudiées. Il affecte 14 des 51 marqueurs des 6 voies explorées par nos tests toxicogénomiques.

2. 2-butoxyéthanol : solvant des cosmétiques, laques, vernis ; utilisé pour fabriquer des esters d'acétate comme les phtalates. 41 gènes sur les 51 présents sur la puce ont été réprimés très fortement (pour certains, l'expression a été divisée par 100). Toutes les fonctions cellulaires étudiées ont été sévèrement compromises dans les deux types cellulaires.

3. 3-aminophénol : utilisé dans les colorations pour cheveux. 36 gènes sur les 51 présents sur la puce ont été réprimés assez fortement (pour certains, l'expression a été divisée par 10). Toutes les fonctions cellulaires étudiées ont été sévèrement compromises dans les deux types cellulaires.

4. 4-aminobiphenyl : intermédiaire dans les teintures ; utilisé dans la recherche sur le cancer comme agent cancérigène. 4 gènes sur 51 ont été assez fortement stimulés dans les cellules hépatiques (marqueurs de stress cellulaire, dommages à

l'ADN, cycle cellulaire et réponse hormonale) ; 25 gènes sur 51 ont été réprimés dans les cellules nerveuses, concernant les 6 voies métaboliques étudiées.

5. Abamectine : acaricide, insecticide, vermifuge (à usage vétérinaire) ; insecticide de la famille des avermectines, très persistant, inhibiteur des synapses GABAergiques chez l'insecte. Le potentiel pathologique de cet insecticide et de ses métabolites est indiscutable sur les deux lignées cellulaires, puisqu'ils affectent de façon massive 44 des 51 marqueurs des 6 voies explorées, dont 27 à la fois dans les cellules hépatiques et les cellules nerveuses. Les gènes affectés sont systématiquement réprimés, pour certains, d'un facteur supérieur à 100 fois.

6. Acetaminophen (paracétamol) : médicament analgésique ; stabilisant pour l'eau oxygénée. 30 des 51 gènes présents sur nos puces ont été réprimés assez fortement, 2 ont été stimulés, dans les deux types cellulaires, affectant toutes les fonctions cellulaires étudiées.

7. Acétonitrile : matière première pour la fabrication de substances chimiques (produits pharmaceutiques, pesticides et produits photographiques) ; solvant utilisé dans divers procédés de l'industrie chimique et des laboratoires de recherche. 2 gènes ont été réprimés et 3 gènes ont été stimulés dans les cellules hépatiques (marqueurs de stress cellulaire, dommage à l'ADN, cycle cellulaire, neurotoxicité et réponse hormonale). 15 gènes ont été réprimés dans les cellules nerveuses, affectant toutes les fonctions cellulaires étudiées.

8. Acide benzoïque (E210) : conservateur présent dans les aliments, dentifrices et autres produits de toilette ; utilisé comme absorbant d'UV dans les plastiques. 38 des 51 gènes présents sur nos puces ont été réprimés, pour certains très fortement. Ce produit et ses métabolites ont très sévèrement compromis toutes les fonctions cellulaires étudiées dans les deux types de cellules.

9. Acrylamide : utilisé dans le traitement des eaux ; réactif dans la production de composés organiques. 3 des 51 gènes présents sur nos puces ont été stimulés, 30 ont été réprimés, pour certains très fortement. Dans les cellules nerveuses, c'est surtout la dose la plus élevée qui a induit des effets notables. Les cellules hépatiques, au contraire, ont été très affectées dès la dose la plus faible. Ce produit et ses métabolites ont très sévèrement compromis toutes les fonctions cellulaires étudiées dans les deux types de cellules.

10. Aldicarb : insecticide, acaricide, nématicide utilisé dans les fruits et légumes. 44 des 51 marqueurs des 6 voies métaboliques explorées, dont 20 à la fois dans les cellules hépatiques et les cellules nerveuses, ont été affectés par cette substance qui a donc sévèrement compromis toutes les fonctions cellulaires étudiées.

11. Aldrine : insecticide du sol et du coton. 14 gènes sur 51 ont été perturbés dans les cellules hépatiques et, dans la plupart des cas, stimulés. 11 gènes sur 51 ont été perturbés dans les cellules nerveuses, dont 2 stimulations spectaculaires (expression des gènes multipliée par plus de 100). Toutes les fonctions cellulaires étudiées ont été perturbées, avec des réactions très différentes selon les gènes : stimulations ou inhibitions d'intensités différentes.

12. Benzophénone 3 : ingrédient de crèmes solaires et autres produits cosmétiques. 2 gènes réprimés (marqueurs de stress cellulaire et de neurotoxicité) et 1 stimulé (marqueur de dommage à l'ADN) dans les cellules hépatiques. 16 gènes réprimés dans les cellules neuronales. La benzophénone et ses métabolites agissent principalement sur la lignée neuronale et l'entraînent dans les 6 voies pathologiques testées.

13. Bisphénol A : utilisé pour la fabrication de polymères (PVC), de résines (résine époxy) ; retardateur de flamme, fongicide. 1 seul gène a été réprimé dans les cellules hépatiques à forte dose ; par contre, 7 gènes ont été stimulés dans ces mêmes cellules hépatiques à faible dose (on peut donc se demander si la forte dose a laissé à ces cellules leur capacité de répondre). 20 gènes ont été réprimés dans les cellules nerveuses, affectant toutes les fonctions cellulaires étudiées.

14. Carbaryl : insecticide pour utilisations non agricoles, médicaments vétérinaires. 4 gènes ont été stimulés et 7 ont été réprimés dans les cellules hépatiques, affectant déjà l'ensemble des fonctions cellulaires étudiées. Mais l'effet a été particulièrement massif sur les cellules nerveuses puisque 48 des 51 gènes ont été très fortement réprimés (d'un facteur 100 et plus).

15. Chlorpyrifos : acaricide et traitement du maïs, des maisons ; insecticide utilisé contre les moustiques, dans le stockage des denrées, sur les animaux. Le potentiel pathologique du chlorpyrifos est particulièrement massif sur les deux lignées cellulaires, puisqu'il affecte 49 des 51 marqueurs des 6 voies explorées, dont 42 à la fois dans les cellules hépatiques et les cellules nerveuses. Les gènes ont été systématiquement réprimés assez fortement, sauf un marqueur de neurotoxicité qui a été stimulé dans les cellules nerveuses. Ce produit fait partie de ceux qui ont perturbé le plus grand nombre de gènes dans les deux types cellulaires, au cours de nos expériences.

16. Dicofol : acaricide de la famille des carbinols, anti-mites ; utilisé sur les cultures agricoles. Un seul gène, marqueur de neurotoxicité, a été réprimé dans les cellules hépatiques et ce, de façon peu accentuée. Par contre, 41 des 51 gènes étudiés ont été réprimés dans les cellules nerveuses, affectant toutes les fonctions étudiées.

17. Ethylène glycol : antigel pour les systèmes de refroidissement ; solvant utilisé dans l'industrie pharmaceutique, extraits alimentaires et essences, lotions pour le visage, poudres (cosmétiques), etc. Ce produit fait partie de ceux qui ont le plus perturbé l'expression des gènes étudiés, dans les deux types cellulaires, puisque 29 gènes sur 51 ont été réprimés dans les cellules hépatiques et 48 sur 51 dans les cellules neuronales, affectant toutes les fonctions étudiées. L'effet constaté a été, dans tous les cas, une répression. Dans la plupart des cas, en particulier dans les cellules nerveuses, cette répression a été très forte, puisque nous avons constaté à plusieurs reprises une division par cent de l'activité du gène, surtout aux temps d'exposition les plus longs.

18. Fénazaquine : insecticide très persistant. Ce produit a eu des effets plus marqués sur les cellules hépatiques que sur les cellules neuronales, bien que dans les deux cas il ait affecté l'ensemble des fonctions étudiées. 22 gènes ont été systématiquement réprimés, pour certains d'un facteur cent, dans les cellules

hépatiques. 11 gènes ont été réprimés dans les cellules nerveuses, là aussi, très fortement.

19. Fipronil : insecticide pour les animaux et les cultures agricoles. Le fipronil et ses métabolites entraînent les deux lignées de cellules humaines à répondre en mobilisant 2 gènes de stress et 2 gènes marqueurs de dommage à l'ADN. Deux de ces 4 gènes sont stimulés, les autres sont réprimés. Nous avons aussi constaté la répression d'un marqueur de neurotoxicité et de réponse hormonale dans les cellules hépatiques, ainsi que celle d'un marqueur du cycle cellulaire, deux marqueurs de réponse hormonale et un marqueur de contrôle qualité des protéines dans les cellules nerveuses. Ce produit a donc affecté la plupart des fonctions cellulaires étudiées dans nos expériences mais moins massivement que d'autres produits.

20. Heptachlor : insecticide pour le coton, les graines, contre les termites, moustiques et mouches. L'heptachlor a stimulé un marqueur de dommage à l'ADN dans les cellules de foie. Il a eu un effet plus marqué sur les cellules nerveuses, réprimant 17 gènes sur les 51, affectant toutes les fonctions cellulaires étudiées, surtout à la dose la plus faible mais au temps d'exposition le plus long.

21. Lindane : insecticide pour le traitement des graines, contre les ectoparasites des animaux. Le potentiel pathologique du lindane concerne toutes les fonctions cellulaires étudiées sur les deux lignées cellulaires, puisqu'il affecte 43 des 51 marqueurs des 6 voies explorées, dont 11 à la fois dans les cellules hépatiques et les cellules nerveuses. Les gènes ont systématiquement subi une répression.

22. Méthoxychlor : insecticide contre les moustiques, mouches, ou les ectoparasites du chat ; insecticide organochloré, de la famille du DDT, très persistant dans le sol. Le potentiel pathologique du méthoxychlor est fort et affecte l'ensemble des voies métaboliques explorées sur les deux lignées cellulaires, puisqu'il affecte 43 des 51 marqueurs des 6 voies explorées, dont 20 à la fois dans les cellules hépatiques et les cellules nerveuses. Sauf pour la stimulation d'un marqueur de neurotoxicité dans les cellules hépatiques, l'effet constaté a été une inhibition assez importante.

23. Paraquat : herbicide très soluble dans l'eau. Ce produit a été l'un de ceux qui ont le plus affecté l'expression des gènes étudiés. 46 des 51 gènes ont été sévèrement réprimés dans les deux types cellulaires, affectant toutes les voies métaboliques étudiées. L'effet a été particulièrement massif sur les marqueurs de dommages à l'ADN et de contrôle du cycle cellulaire. Les effets ont été plus marqués aux temps d'exposition les plus longs où la plupart des marqueurs, dans les cellules nerveuses, ont été inhibés d'un facteur 100.

24. Perméthrine : insecticide, nématicide, acaricide ; insecticide de la famille des pyrèthres, très persistant, son action est foudroyante sur la transmission nerveuse des insectes. 7 marqueurs sur 51 sont significativement affectés dans les cellules hépatiques, signalant un potentiel pathologique lié à 3 des 6 voies métaboliques étudiées (stress cellulaire, dommages à l'ADN et réponse hormonale). Les effets sur les cellules neuronales sont beaucoup plus marqués : 33 des 51 gènes sont significativement réprimés, surtout aux temps d'exposition les plus longs (48h). Dans ces cellules, toutes les fonctions cellulaires étudiées sont donc affectées.

25. Phosmet : insecticide pour diverses cultures agricoles. 2 gènes ont été stimulés et 11 réprimés dans les cellules hépatiques, concernant les 6 voies métaboliques étudiées. L'effet sur les cellules nerveuses a été beaucoup plus marqué puisque 41 des 51 gènes ont été sévèrement réprimés. Ce produit a donc affecté toutes les fonctions cellulaires étudiées dans les deux types de cellules mais plus massivement dans les cellules nerveuses.

26. Propylparaben (E214) : conservateur dans les aliments, présent aussi dans les produits cosmétiques, dans de nombreux médicaments ; utilisé aussi comme germicide. Le potentiel pathologique du propylparaben concerne 5 des 6 voies métaboliques étudiées sur les deux lignées cellulaires, la sixième (neurotoxicité) est concernée de façon moins marquée et seulement sur les cellules de foie.

27. Quinoline (E104) : colorant jaune présent dans les aliments, interdit aux Etats-Unis, suspecté d'avoir des effets mutagènes ; utilisé pour la fabrication de produits organiques, de colorants. 5 des 6 voies métaboliques sont affectées dans les cellules hépatiques, les gènes étant le plus souvent réprimés d'un facteur 2. Les 6 voies métaboliques sont affectées dans les cellules nerveuses.

28. Roténone : acaricide, insecticide, très toxique pour les poissons. Ce produit a réprimé très fortement des gènes impliqués dans toutes les voies métaboliques étudiées. 29 gènes sur 51 ont été réprimés dans les cellules hépatiques, 27 sur 51 dans les cellules neuronales. Les effets les plus marqués (pratiquement tous les gènes concernés réprimés d'un facteur 100) ont été observés sur les cellules nerveuses, aux temps d'exposition les plus longs.

Conséquences pour notre santé

Si l'on manque de recul pour interpréter de façon fine tous ces résultats, on voit clairement que les réactions provoquées diffèrent nettement selon les substances. Certaines substances affectent presque tous les gènes dans les deux types cellulaires aux deux doses étudiées et aux deux temps d'exposition, d'autres perturbent plus l'un des deux types cellulaires, d'autres provoquent des réactions selon la dose, etc. Si des moyens suffisants étaient consacrés à l'amélioration de cette technique, elle nous permettrait très vite d'avoir une idée claire du potentiel pathologique des substances.

Lorsqu'on essaye de prévoir, à partir de nos résultats, quels peuvent être les effets sur un individu, il faut aussi être conscient que tous les produits ne se répartissent pas de façon égale dans tout l'organisme. Ceux qui sont solubles dans l'eau pourront mieux circuler dans les milieux aqueux de l'organisme et être éliminés plus vite. Ceux qui ont une plus grande affinité pour les lipides pourront être stockés dans les graisses, ce qui constitue un risque accru pour les personnes obèses. Les produits qui interagissent avec les récepteurs hormonaux peuvent être plus dangereux dès les faibles doses car ces récepteurs sont accessibles, les hormones naturelles étant elles-mêmes véhiculées vers leurs cibles par le sang. Les produits qui interagissent avec le système nerveux doivent, pour atteindre leur cible, traverser la barrière hémato-encéphalique (barrière entre le sang et le cerveau).

Lorsqu'on essaye non pas de prévoir mais de comparer nos résultats à ce que l'on sait des effets de ces produits sur les humains, on voit déjà une bonne corrélation. Si l'on en juge par les problèmes de santé qui affectent les agriculteurs, principaux utilisateurs de plusieurs des produits que nous avons testés, on peut se douter que ces produits ont un potentiel cancérigène, neurotoxique et peuvent perturber le système endocrinien (des effets oestrogéniques pourraient être à l'origine des nombreux cas constatés de stérilité, malformations génitales ou cancers hormono-dépendants comme celui du sein ou de la prostate). Or, nos analyses montrent que la plupart des pesticides testés perturbent les mécanismes cellulaires qui protègent du cancer, ceux qui assurent le contrôle qualité des protéines (dont une mauvaise conformation pourrait expliquer des maladies comme celles d'Alzheimer ou de Parkinson), ainsi que les très sensibles récepteurs d'hormones stéroïdes.

Attention !

Nos résultats montrent donc que beaucoup de substances testées forcent les cellules à déréguler l'expression de gènes connus pour marquer l'entrée dans les voies pathologiques que nous avons sélectionnées. Ceci ne signifie pas que la substance induira nécessairement ces pathologies chez l'homme, d'une part parce que les cellules disposent, en règle générale, de capacités pour corriger les dérégulations et s'échapper de la voie pathologique, d'autre part, et en l'absence de cette capacité de correction, la cellule peut d'elle-même, ou sous l'effet de signaux extérieurs, déclencher son apoptose (suicide) afin d'éviter de "contaminer" ses congénères avec la pathologie dont elle souffre et, enfin, parce qu'il peut exister dans l'organisme des mécanismes de contrôle extérieurs à telle ou telle classe de cellules (par exemple, des cellules du système immunitaire peuvent détruire des cellules cancéreuses). Il faut cependant remarquer que ces capacités de correction ne sont pas universelles (du fait du polymorphisme génétique humain, les individus sont plus ou moins équipés à cette fin), et que certaines cellules deviennent rebelles et ignorent le signal apoptotique.

S'il peut donc paraître excessif d'affirmer que telle substance provoque nécessairement telle pathologie parce qu'elle a engagée la cellule dans la voie de cette pathologie, l'effet toxique de la substance sur la cellule est, pourtant, un avertissement très sérieux de son potentiel pathologique, qui peut s'exprimer dans une partie de la population, du fait du polymorphisme génétique, du sexe, de l'âge ou de l'état sanitaire de la personne. Il appartient aux autorités et aux consommateurs, avertis de ce potentiel, de peser les avantages et les risques avant de décider de l'usage de la substance. De même que les fumeurs qui savent lire sont avertis que "fumer tue" depuis que c'est inscrit sur les boîtes de cigarettes, ainsi les risques des substances chimiques devraient être portés à la connaissance des utilisateurs potentiels. Certains choisiront sans doute de courir le risque et n'en seront peut-être pas affectés, de même que tous les fumeurs ne meurent pas du cancer des poumons. Mais, du moins, qu'il soit permis à ceux qui le souhaitent, de se soustraire à ce risque.

Qu'en disent les autorités ?

Pour certaines des substances que nous avons testées, des monographies sont disponibles sur le site internet du Centre international de recherche sur le cancer

(CIRC). Evidemment, des résultats d'expériences sur les animaux sont présentés... mais la conclusion n'est pas extrapolée aux humains ! Bravo pour cette preuve de bon sens ! Mais cela soulève deux questions : à quoi servent les expériences sur les animaux ? Qu'attendent les autorités pour évaluer les risques pour les humains ?

1,4-dioxane : des cancers sont observés suite à l'administration à des souris, des rats et des cobayes, mais ces cancers touchent des organes différents selon l'espèce animale. Une étude portant sur des travailleurs exposés à cette substance n'a pas relevé de signes cliniques. Conclusion : preuves suffisantes de cancérogénicité pour les animaux mais seulement "possible" cancérigène pour les humains. Faut-il attendre des morts pour que le risque pour les humains soit reconnu ?

4-aminobiphenyl : des travailleurs exposés ont développé des cancers de la vessie. Lapins, chiens, souris et rats ont aussi développé des cancers mais dans différents organes selon l'espèce. Comment adopter la meilleure prévention possible ?

Acétaminophène (paracétamol) : des cancers des voies urinaires ont été observés chez des personnes utilisant ce médicament en Australie. Chez d'autres personnes, il s'est révélé hépatotoxique. Chez les rats, on a constaté des cancers (parfois différents entre rats mâles et rats femelles), ainsi que l'atrophie testiculaire, la toxicité hépatique et rénale. Des troubles de la synthèse d'ADN ont été observés sur des cellules de souris ou de rat, mais pas sur des cellules de hamster ou de cobaye. Il était temps qu'on regarde sur les cellules humaines !

Acrylamide : cancérigène pour les animaux, cancérigène "probable" pour les humains. Des troubles du système nerveux ont été observés chez des travailleurs exposés. Des rats et des souris ont vu leur fertilité diminuer. Cette substance est connue pour induire des mutations et des troubles de la synthèse de l'ADN. Nous aurions pu conclure la même chose en quelques jours, à peu de frais et sans exposer qui que ce soit...

Aldicarb : très toxique. Induit des dommages à l'ADN et des mutations sur des cellules humaines en culture. Nous aurions aussi pu en dire cela et bien plus ! N'a pas été testé sur des animaux de laboratoire, d'après les responsables du CIRC. En effet, ce n'est pas la peine...

Aldrine : cancers du foie chez les souris mais pas chez les rats. Pas de conclusion pour les humains malgré l'observation d'aberrations chromosomiques sur des cellules humaines en culture. Et le principe de précaution ?

Carbaryl : des sarcomes chez les rats, pas de cancers chez les souris, pas de données pour les humains. Regardez donc nos résultats !

Dicofol : des cancers du foie chez les rats mâles, pas d'effets sur la reproduction ou le développement foetal des souris mais des problèmes pour le développement embryonnaire chez les rats. Ressemblons-nous plus aux rats ou aux souris ?

Heptachlor : parmi des travailleurs exposés à cette substance parmi d'autres, on a observé un "léger excès de cancers du poumon". Chez les souris mâles et femelles,

des cancers du foie. Chez les rats, des cancers de la thyroïde. Toxicité pour la reproduction des souris, des rats et des visons. Conclusion, preuves suffisantes pour les animaux mais seulement "possible" cancérigène pour les humains. Comment les autorités comptent-elles établir les preuves ?

Lindane : quatre cas de leucémies parmi des travailleurs exposés. Des cancers chez les rats et les souris. Conclusion, preuves suffisantes pour les animaux mais seulement "possible" cancérigène pour les humains. Les patients leucémiques et leurs familles apprécieront...

Methoxychlor : cancers des testicules chez les souris de souche Balb/c mais pas chez les souris de souche C3H. Décidément, les modèles souris ne sont pas fiables, même pour les souris !

La revue 60 millions de consommateurs de juillet-août 2005 consacrait un dossier aux insecticides : "En 2002, des spécialités à base de **perméthrine** ont provoqué le décès de nombreux chats." Cette substance fait partie de la famille des pyréthrinoïdes, "de loin, la famille la plus représentée dans notre panier. On les trouve dans tous nos produits contre les moustiques et contre les insectes volants. Ils sont majoritaires dans les produits contre les insectes rampants, et sont largement utilisés dans les antiparasitaires pour chiens et chats. [...] "Les pyréthrinoïdes de synthèse sont très sûrs", affirme le Dr Robert Garnier, du centre antipoison de Paris. [... Ils] peuvent néanmoins être à l'origine de fourmillements intenses en cas de contact direct et prolongé avec le corps."

"L'utilisation de produits à base de **fipronil** en agriculture est donc suspendue depuis début 2004. Mais, dans notre panier, nous ne pouvons pas manquer d'en ramasser, car le fipronil est la substance active de l'antiparasitaire vedette du moment." Conclusion des autorités : "Il n'y a pas actuellement d'élément indiquant que l'exposition au fipronil constitue un risque pour la santé de l'homme, dans les conditions d'emploi préconisées." Mais "les animaux récemment traités ne sont pas autorisés à dormir avec les propriétaires, surtout les enfants." Ah ! Quand même...

