

III

Toxicologie

Les mécanismes par lesquels les pesticides exercent leur toxicité sont multiples. Cette partie est consacrée à la présentation des mécanismes moléculaires et cellulaires et des hypothèses mécanistiques par lesquels certaines substances actives pourraient être impliquées dans la survenue de quelques pathologies (analysées dans la partie Épidémiologie).

La toxicité peut être liée paradoxalement aux mécanismes adaptatifs mis en place par les organismes pour éliminer les xénobiotiques. Un premier chapitre évoque les voies de métabolisme et de détoxification, qui peuvent parfois conduire à des intermédiaires métabolites très toxiques. L'activité des cytochromes P450 peut générer des dérivés réactifs de l'oxygène (DRO) capables d'activer certaines voies de signalisation cellulaire ou de former des adduits à des macromolécules et exercer ainsi un effet toxique pour la cellule. L'effet des pesticides peut également s'exprimer à travers des dysfonctionnements de réseaux de gènes, impliqués dans la prolifération, la différenciation cellulaire, l'homéostasie et le développement. Ces dysfonctionnements sont présentés dans les chapitres consacrés aux diverses pathologies (cancers et pathologies hématopoïétiques).

Les effets neurotoxiques de certains pesticides sont rapportés pour la maladie de Parkinson et les maladies neurodégénératives. Ces effets sont parfois reliés aux propriétés insecticides ciblant le système nerveux central des insectes et qui peuvent expliquer leur nocivité chez l'homme. Le modèle de la roténone et celui du paraquat permettent de discuter les mécanismes de toxicité intracellulaire des pesticides pour lesquels la production de DRO est évoquée. La mitochondrie apparaît être la cible de choix des insecticides. Le chapitre présente plusieurs hypothèses aux niveaux moléculaires et cellulaires compatibles avec les effets observés. Cette partie rapporte également le rôle des polymorphismes génétiques qui pourraient augmenter la susceptibilité à certains pesticides.

Pour évoquer les mécanismes d'action potentiels des pesticides dans le syndrome métabolique ou le diabète de type 2, où peu de données sont disponibles, un chapitre fait référence aux travaux récents menés avec d'autres types de polluants comme la tétrachlorodibenzodioxine (TCDD) ou le bisphénol A (BPA), qui sont susceptibles d'agir *via* les mêmes voies de signalisation (notamment celles impliquant certains récepteurs nucléaires comme ceux des œstrogènes et des androgènes).

Les populations sont exposées à de multiples pesticides et autres substances. La question de l'effet des mélanges est donc primordiale. Un chapitre est consacré à cette question et présente quelques exemples des différents types d'effets : additifs, synergiques, potentialisateurs ou encore antagonistes à travers les résultats d'études *in vitro* et *in vivo*. Cependant, il est clair que les travaux dans ce domaine sont, à ce jour, insuffisants pour rendre compte de l'exposition tant des professionnels exposés aux pesticides ainsi que de la population générale.