

Critique de l'article de Belpomme *et al.* publié dans *Reviews in Environmental Health* (2015 ; 30 : 251-271) sur le MCS et l'EHS.

par Martin L. Pall

Résumé :

- Belpomme et ses collaborateurs ont soit complètement ignoré, soit fait très peu de cas des travaux très importants et tout à fait pertinents publiés par les Dr Martin Pall, Eckart Schnakenberg, Chiara De Luca, William Rea, Magda Havas, Eva Millqvist, William Meggs, Iris Bell, Olle Johansson, H. Kimata, Bodo Kuklinski et Gunnar Heuser et bien d'autres.
- En outre, et sans s'interroger, ils citent le travail de Rubin *et al.*, travail qui soutient que le MCS et l'EHS sont entièrement d'origine psychiatrique.
- Ils déclarent aussi avoir fait des découvertes majeures, en identifiant des biomarqueurs cliniques de ces deux maladies et que ceux-ci peuvent servir à identifier de façon objective les personnes souffrant de ces deux pathologies. Toutefois, tous les marqueurs qu'ils mentionnent sont non spécifiques et les valeurs obtenues pour de nombreuses personnes atteintes de MCS ou de EHS se trouvent dans les limites normales, ce qui montre clairement qu'ils n'ont, au mieux, qu'une valeur restreinte en tant que biomarqueurs de ces deux maladies. De plus, ils ne tiennent pas compte des travaux antérieurs d'autres chercheurs suggérant que les sensibilités objectivement mesurables, soit à des expositions à de faibles concentrations de produits chimiques, soit à bas niveau de fréquences micro-ondes, peuvent fournir des tests objectifs pouvant être utilisés pour diagnostiquer des cas de ces deux maladies.
- Si la publication de Belpomme *et al.* est considérée comme scientifique, ce sera à mon avis très nuisible, tant pour la science que pour les millions de personnes dans le monde qui souffrent de MCS et/ou d'EHS. Cela apportera aussi un grand soutien aux compagnies d'assurances et à d'autres personnes qui souhaitent que ces deux maladies soient considérées comme ayant une origine psychiatrique, même s'ils réfutent cet argument dans leur article.

Veillez noter qu'une traduction en français d'une publication du Dr Pall sur le sujet du MCS étroitement liée à certains de ses commentaires cités ici est disponible en ligne. Elle est similaire à la publication de l'analyse toxicologique sur le MCS de 2009.

Lien internet : [http://www.sosmcs.org/docs/recherche/pionniers/Article%20Martin%20Pall-Toxicologie_fev % 202010.pdf](http://www.sosmcs.org/docs/recherche/pionniers/Article%20Martin%20Pall-Toxicologie_fev%202010.pdf)

Critique de la publication sur le MCS et l'EHS de Belpomme *et al.* dans « *Reviews in Environmental Health* » (2015 ; 30 : 251-271) de Martin L. Pall.

Résumé :

Belpomme et ses collaborateurs ont, soit complètement ignoré, soit fait très peu de cas des travaux importants et tout à fait pertinents publiés par les Dr Martin Pall, Eckart Schnakenberg, Chiara De Luca, William Rea, Magda Havas, Eva Millqvist, William Meggs, Iris Bell, Olle Johansson, H Kimata, Bodo Kuklinski, Gunnar Heuser et bien d'autres.

En outre et sans s'interroger, ils citent le travail de Rubin *et al.*, travail qui soutient que le MCS et l'EHS sont entièrement d'origine psychiatrique.

Ils déclarent aussi avoir fait des découvertes majeures en identifiant des biomarqueurs cliniques de ces deux maladies et que ceux-ci peuvent servir à identifier de façon objective les personnes souffrant de ces pathologies. Toutefois, tous les marqueurs qu'ils mentionnent sont non spécifiques et les valeurs obtenues pour de nombreuses personnes atteintes de MCS ou de EHS se trouvent dans les limites normales, ce qui montre clairement qu'ils n'ont, au mieux, qu'une valeur restreinte en tant que biomarqueurs de ces deux maladies. Les travaux antérieurs d'autres chercheurs suggèrent que les sensibilités, soit à des expositions

à de faibles concentrations de produits chimiques, soit à un bas niveau de fréquences micro-ondes, peuvent fournir des tests objectifs pouvant être utilisés pour diagnostiquer des cas de ces deux maladies. Ces travaux importants sont totalement ignorés par Belpomme et al.

Si la publication de Belpomme *et al.* est considérée comme scientifique, ce sera à mon avis très nuisible, tant pour la science que pour les millions de personnes dans le monde qui souffrent de MCS et/ou d'EHS. Cela apportera aussi un grand soutien aux compagnies d'assurances et à d'autres personnes qui souhaitent que ces deux maladies soient considérées comme ayant une origine psychiatrique. Veuillez noter qu'une traduction en français d'une publication du Dr Pall sur le sujet du MCS est disponible sur internet. Cette traduction concerne les commentaires qui sont évoqués dans ce présent article. Elle est similaire à la publication de l'analyse toxicologique sur le MCS de 2009.

Lien internet : [http://www.sosmcs.org/docs/recherche/pionniers/Article%20Martin%20Pall-Toxicologie_fev % 202010.pdf](http://www.sosmcs.org/docs/recherche/pionniers/Article%20Martin%20Pall-Toxicologie_fev%202010.pdf)

Il m'a été demandé d'examiner l'article de Belpomme *et al.*, publié dans *Reviews in Environmental Health* (2015 ; 30 : 251-271), et je suis prêt à le commenter. Mais avant de commencer, je pense qu'il est utile de vous parler de ma propre interaction avec Dr Dominique Belpomme. Au début de 2009, j'ai été sélectionné parmi tous les scientifiques du monde entier pour écrire une analyse sur le MCS ou l'hypersensibilité chimique multiple, en me fondant sur mes études antérieures, pour la prestigieuse publication « *General and Applied Toxicology*, 3e Edition ». Il s'agissait de compiler des articles faisant autorité sur différents domaines de toxicologie. Il était évident que c'était très important pour moi pour trois raisons : premièrement, bien sûr, c'était un très grand honneur. Deuxièmement, c'était la première fois que le MCS était reconnu comme une pathologie due à une exposition toxique, c'est-à-dire une maladie causée par des expositions à des classes de produits chimiques spécifiques ayant un paramètre toxique commun. Troisièmement, parce que cela offrait une occasion inhabituelle à la fois de mener un examen approfondi de ce qui était alors connu sur le MCS et d'exploiter ces informations pour élucider un mécanisme très détaillé et documenté de manière exhaustive pour cette maladie. J'ai passé six mois d'efforts intenses « dans ma retraite » à travailler sur le sujet pour produire une analyse de 50 pages. La publication de cet article, à la fin de l'année 2009, a été le seul moment où le MCS a été reconnu par trois éminents toxicologues et les éditorialistes comme une pathologie due à une exposition toxique.

Suite à la publication de cet article, j'ai été invité à un débat à Paris en avril 2010 et mon hôte, Dr André Cicoella, m'a indiqué que nous dînerions ensemble avant le débat avec le Dr Dominique Belpomme. J'ai donc envoyé par courriel une copie de mon analyse toxicologique sur le MCS de 2009 au Dr Belpomme. Je sais que le Dr Belpomme a reçu ladite copie et l'a lue, au moins en partie, car c'est ce qu'il a affirmé lors de ce dîner.

Parlons donc d'une partie dans cette analyse qui est essentielle pour notre compréhension actuelle du MCS, puis voyons comment Belpomme *et al.* présentent cette partie dans leur article. Dans mon analyse, on peut lire une discussion assez longue sur le rôle central des récepteurs NMDA dans le MCS. Tout d'abord, sept classes de produits chimiques différentes impliquées dans la genèse du MCS sont toutes actives dans des voies d'activation produisant une activité NMDA excessive. Et dans les études animales, il a été démontré que les membres de chacune de ces sept classes produisaient des réponses toxiques atténuées par les antagonistes NMDA, des substances qui réduisent spécifiquement l'activité du récepteur NMDA. Il s'ensuit que non seulement ces produits chimiques sont impliqués dans la pathogenèse du MCS, en agissant sur des voies connues produisant une activité NMDA excessive mais aussi que cette activité excessive joue un rôle important dans la production de réponses toxiques dans l'organisme. Six types différents de preuves supplémentaires montrent collectivement qu'une activité NMDA excessive joue un rôle important dans le MCS. Une activité NMDA excessive peut être responsable d'une sensibilisation neurale, un mécanisme important dans le MCS, selon les études du Dr Iris Bell *et al.* et un mécanisme

qui, selon les preuves, est aussi impliqué dans certaines études animales sur le MCS. De plus, selon certaines études, les réponses de sensibilité chez les patients atteints de MCS, telles que la toux étudiée par le Dr Eva Millqvist et ses collègues, sont actives par une voie produisant une activité NMDA excessive. Il existe un cinquième lien impliquant une activité excessive du NMDA que je ne connaissais pas au moment d'écrire l'analyse de 2009, mais qui est devenue apparente ultérieurement. Il s'agit de l'inflammation neurogénique qui a été révélée par le Dr William Meggs comme étant élevée dans les tissus sensibles dans les cas de MCS, et qui est exacerbée par des irritants sensoriels, le groupe le plus important de produits chimiques impliqués dans le MCS. L'inflammation neurogénique agit ensuite en augmentant l'activité NMDA. Par conséquent, au moment où j'ai écrit cette analyse en 2009, il existait des preuves convaincantes du rôle central de l'exacerbation de l'activité NMDA dans l'action des produits chimiques incriminés dans le MCS.

Que dit l'article de Belpomme *et al.* à ce sujet ? On peut lire (p. 254, colonne de droite, en bas) : « en conséquence, les patients atteints de MCS pouvaient être caractérisés non seulement par une simple intolérance olfactive, mais plus précisément par des symptômes d'inflammation des muqueuses du nez, de l'oropharynx et/ou du tractus laryngé et trachéo-bronchique, se manifestant cliniquement par une rhinite, une dysesthésie oro-pharyngée ou une laryngite et/ou des bronchospasmes, respectivement ». Cet extrait indique que les produits chimiques impliqués agissent non pas comme des agents chimiques toxiques mais plutôt comme des éléments produisant une perception olfactive. Plus loin dans l'article (p. 261, colonne de droite, en bas), on peut lire : « Il est certain que cette étude ne met pas en évidence de lien causal entre les EMF (champs électromagnétiques) et l'EHS (l'hypersensibilité chimique multiple) ou entre les produits chimiques dans le MCS, mais elle vient appuyer les preuves d'une telle possibilité ». Cette deuxième affirmation est ambiguë pour le lecteur qui ne sait pas si les auteurs pensent que les produits chimiques agissent comme de simples odeurs ou si ce sont des agents toxiques. Les points problématiques dans ces deux affirmations sont si nombreux qu'il est difficile de savoir où commencer et où s'arrêter. Premièrement, il a été prouvé que la notion selon laquelle les produits chimiques agissaient comme de simples odeurs dans le MCS était fautive de trois manières (chacune a été documentée dans mon analyse de 2009) : les personnes atteintes de MCS ayant une congestion nasale sévère continuent à réagir aux produits chimiques ; l'utilisation d'un pince-nez pour empêcher les odeurs d'atteindre l'épithélium olfactif n'empêche pas non plus les personnes atteintes de MCS de réagir aux produits chimiques ; et Hillert *et al.* (2007), que j'ai cité dans mon analyse de 2009, ont montré dans une étude par scanner TEP (PET scan) des cerveaux des patients atteints de MCS à la fois avant et après une exposition chimique. La région du cerveau qui réagissait aux odeurs, la région traitant les données olfactives, était moins réactive aux expositions chimiques chez les patients MCS que chez les témoins sains, alors que deux autres régions du cerveau étaient plus réactives aux expositions chimiques chez ces mêmes patients par rapport aux témoins. Ces données indiquent clairement que le MCS n'est pas une sensibilité aux odeurs, mais plutôt que des produits chimiques agissant comme des agents toxiques peuvent entraîner des réponses d'hypersensibilité dans d'autres régions du cerveau qui ne sont pas impliquées dans la réponse olfactive. Pourquoi Belpomme *et al.* n'ont-ils pas tenu compte du mécanisme extrêmement bien documenté de l'action des produits chimiques dans le MCS, selon lequel les produits chimiques agissent par le biais d'une activité NMDA excessive ? Cela reste à élucider. Ce qui est clair, c'est que leur responsabilité en tant que scientifiques consiste à débattre de tous les travaux de recherche clairement pertinents et qu'ils ont échoué dans cette mission.

Pourtant, le premier extrait (P. 254) de leur article (voir le paragraphe précédent) se situe dans une partie assez courte où ils suggèrent qu'étudier l'inflammation des muqueuses nasales ou d'autres muqueuses proches par région leur a permis de distinguer les patients atteints de MCS de ceux souffrant uniquement d'EHS. Si cela vient d'eux et que l'information est exacte, alors il s'agit d'une avancée importante. Toutefois Belpomme *et al.* ne nous fournissent aucune méthodologie détaillant les mesures qu'ils ont réalisées, aucune donnée

appuyant cette inférence, et ne fournissent pas non plus le cadre logique utilisé sous-tendant cette inférence. Donc nous n'avons rien à part leur affirmation non documentée, et en absence de méthodologie, de données et de cadre logique, cette inférence avancée ne peut être considérée comme scientifique. S'il existait une étude antérieure présentant ces données, alors bien sûr, il serait légitime d'y faire référence. Mais aucune étude en la matière n'est citée. Leur « inférence » est plutôt un mythe, maquillée en information scientifique, car elle n'est pas dotée des trois éléments nécessaires qui doivent être présents pour constituer une preuve scientifique. C'est un fait assez étrange. Comment Belpomme *et al.* peuvent-ils ignorer à ce point les exigences scientifiques ? Toutefois, la nature douteuse de leur affirmation ne se limite pas à cette constatation. Dans mon analyse toxicologique de 2009, j'ai présenté 2¼ pages de discussion sur des tests de biomarqueurs possibles (pp 2324-2327). Au sein de cette section, on peut lire une discussion d'une demi-page sur les différents marqueurs inflammatoires et leur augmentation en réaction aux produits chimiques, notamment les expositions aux mycotoxines sur l'épithélium nasal des patients atteints de MCS. Cette section cite une analyse réalisée par Peden en 1996 ainsi que plusieurs études importantes d'Hirvonen *et al.*, et bien d'autres études pertinentes sur le sujet. Ces études indiquent que de telles augmentations des marqueurs inflammatoires dans l'épithélium nasal suite à de faibles expositions, mesurées par lavage nasal, sont observées chez les patients atteints de MCS mais pas chez les témoins. Ni mon analyse toxicologique sur le MCS de 2009, ni les études citées sur le sujet alors ne sont nommées par Belpomme *et al.* Sur quoi se fonde une telle affirmation dans leur article ? Ce qui est clair ici comme dans bien d'autres domaines (voir plus loin), c'est que Belpomme *et al.* ont failli en ne citant pas les travaux existants qui sont clairement pertinents pour leurs affirmations actuelles.

Parmi les autres domaines abordés dans mon analyse toxicologique sur le MCS de 2009, on peut citer les points suivants :

- Une discussion détaillée sur la survenue de la sensibilisation neurale (telle que déjà documentée par le Dr Iris Bell *et al.*), pointe vers ce mécanisme important dans le déclenchement du MCS.
- Un mécanisme biochimique essentiellement local en cercle vicieux, connu sous le nom de cycle NO/ONOO(-), impliquant un stress oxydatif/nitrosatif, une inflammation chronique, un dysfonctionnement mitochondrial, une activité NMDA excessive, une élévation du calcium intracellulaire, ainsi que d'autres caractéristiques, peut être déclenché par l'intermédiaire d'une activité NMDA excessive (agissant par le biais d'une augmentation du calcium intracellulaire) et peut agir, en cascade, par l'intermédiaire d'une sensibilisation neurale pour produire des réactions de sensibilisation chroniques.
- Une discussion a eu lieu sur les études majeures du Dr William Meggs *et al.* et ses collègues portant sur le rôle de l'inflammation neurogène dans les tissus périphériques, signe de réactions d'hypersensibilité chez les patients atteints de MCS. Meggs a démontré que les modifications histologiques dans ces tissus sont caractéristiques d'une inflammation neurogène.
- La manière de mettre au point des tests de biomarqueurs spécifiques pour le MCS a été débattue en détail. Personnellement, je pense que la seule manière de mettre au point de tels tests de biomarqueurs spécifiques est soit de mesurer les réponses d'hypersensibilité spécifiques chez les patients MCS après des expositions chimiques, soit de mesurer les réponses d'hypersensibilité spécifiques des cellules dérivées prélevées chez des patients atteints de MCS, telles que les réponses de sensibilité des lymphocytes. De nombreuses études différentes ont été citées et suggèrent l'efficacité probable de la première méthode tandis que certaines études aussi citées penchent pour la méthode de la cellule isolée.

- La première analyse majeure de la génétique de la sensibilité au MCS était une partie importante de mon article. De telles études génétiques sont, selon moi, l'un des deux types les plus importants de preuves démontrant clairement que le MCS est une maladie d'exposition toxique (l'autre type étant une action chimique par l'intermédiaire d'une activité NMDA excessive). Je reviendrai sur ce sujet lorsque nous étudierons ce que Belpomme *et al.* ont à dire sur ces études génétiques.
- La première, et à ma connaissance la seule analyse des études animales sur le MCS représentait une part importante de mon analyse toxicologique du MCS en 2009. Quarante publications d'études animales ont été analysées, et parmi celles-ci nombreuses sont celles qui ont observé des marqueurs importants du MCS.
- Il existe une critique de sept pages revendiquant la nature « psychogène » du MCS.

Maintenant étudions plusieurs aspects de l'article de Belpomme *et al.*

Belpomme affirme dans son résumé que « nos données suggèrent fortement que l'EHS et le MCS peuvent être objectivement caractérisés et systématiquement diagnostiqués par de simples tests disponibles dans le commerce ». Le fait que des changements similaires ou identiques se produisent dans de nombreuses maladies inflammatoires chroniques et donc que le caractère spécifique est faible ou inexistant est un problème. En fait, l'élévation de tels marqueurs dans d'autres pathologies a donné naissance à d'importants argumentaires pour Belpomme *et al.* concernant une telle élévation dans le MCS. De plus, même s'il ne s'agit que d'une fraction, et dans de nombreux cas moins de la moitié des patients atteints de MCS, présentant des modifications de ces marqueurs situés clairement hors des valeurs normales, il existe un problème majeur de sensibilité des tests, ainsi que de spécificité. Ces types de problèmes sont souvent décrits comme ayant de nombreux faux positifs (pour lesquels le diagnostic de MCS peut être posé plutôt qu'une autre maladie inflammatoire) ou comme ayant de nombreux faux négatifs (pour lesquels les patients atteints de MCS présentent des valeurs normales). Nulle part peut-on retrouver des données qui étayaient l'affirmation du début du paragraphe.

À la page 252, dans la colonne de gauche au premier paragraphe entier, Belpomme affirme « [qu']en 1991, Rea a été le premier à décrire ce qu'il appelait la sensibilité aux champs électromagnétiques (5) ». Cette affirmation ne fait pas cas du résultat LE plus important de l'étude du Dr. Rea. Il a démontré que certains patients atteints d'EHS qui avaient auparavant présenté des réponses cohérentes aux expositions à des champs électromagnétiques particuliers présentaient essentiellement 100 % de réactions aux expositions en question et essentiellement aucune réaction aux expositions placebos dans des conditions d'exposition en aveugle. Ces résultats sont très importants, car ils démontrent clairement qu'il y a plus de 24 ans, l'EHS était un véritable phénomène d'hypersensibilité, au moins chez certains patients. Bien plus récemment, Dr Magda Havas a continué des travaux similaires, mais Belpomme *et al.* ne leur accordent pas plus de crédibilité. Il s'agit d'omissions très graves de la part de Belpomme *et al.*, car ces premières études fournissent des observations incontournables selon lesquelles l'EHS est une véritable pathologie d'hypersensibilité, au cours de laquelle de faibles expositions à des champs électromagnétiques en aveugle produisent des réactions objectivement mesurables, au moins chez certains patients.

Il existe un autre problème qui doit être abordé dans ce contexte : les études de Rea, Havas *et al.* ont démontré que les patients atteints d'EHS présentent des réponses plutôt hétérogènes et qu'il est aussi bien établi qu'il existe une hétérogénéité similaire chez les patients atteints de MCS. Le rôle apparent du mécanisme du cycle NO/ONOO (-) dans ces deux cas, en raison de sa nature essentiellement locale, signe exactement une telle hétérogénéité se manifestant dans des tissus différents chez des individus différents. Il s'agit

d'une propriété bien documentée chez les patients atteints de ces deux pathologies, propriété pour laquelle Belpomme *et al.* n'ont apparemment aucune explication.

Tout en bas de la colonne en question dans le paragraphe précédent, Belpomme *et al.* affirment que « la reproduction des symptômes cliniques en présence de champs électromagnétiques n'a en général pas réussi à démontrer un lien causal dans les études en aveugle ou en double aveugle (citation des travaux de Rubin *et al.*). Cette affirmation est bien évidemment fautive, comme démontré à la fois par Rea et Havas, chez certains de leurs patients atteints d'EHS. Belpomme *et al.* accordent un laissez-passer non seulement à Rubin mais aussi à d'autres en dépit du fait que les revendications psychogéniques de Rubin et de ses prédécesseurs ont été critiquées à maintes reprises. Ce faisant, Belpomme *et al.* accordent de fait leur soutien aux compagnies d'assurance et aux psychiatres qui affirment à tort que l'EHS et le MCS sont des troubles psychiatriques. Chacune des opinions de Belpomme *et al.* dans ce paragraphe et dans le paragraphe précédent, est très dommageable, à mon avis, pour les millions de patients qui sont atteints d'EHS dans le monde.

À la page 252, colonne de droite sous le titre « Recherche de biomarqueurs fiables de la maladie », Belpomme *et al.* affirment, concernant la recherche de marqueurs fiables de la maladie, « qu'à [leur] connaissance, une telle approche s'est révélée non concluante pour le MCS (en citant un article rédigé par De Luca) comme pour l'EHS (en citant l'article de Rubin) ». Je dois vous dire que je suis tout à fait convaincu que les quatre ou cinq études de De Luca en la matière sont largement plus convaincantes et étoffées que l'étude de Belpomme *et al.* concernant l'identification de biomarqueurs de la maladie. En outre, il existe de nombreuses autres études qui doivent être prises en compte ici. Je vais débattre de ces études un peu plus loin. Dans tous les cas, en affirmant « qu'à [leur] connaissance, les autres études n'ont pas été concluantes », ils font encore un beau cadeau aux compagnies d'assurances et au lobby psychiatrique, tout en étant préjudiciable pour les millions de patients atteints de MCS et d'EHS dans le monde.

Dans les différentes études menées par ces scientifiques et d'autres chercheurs qui sont mentionnées ailleurs dans l'article, à plusieurs reprises ils utilisent le terme « en général » pour décrire les résultats pour lesquels seul un pourcentage de patients se situe hors des valeurs normales. Peut-être que le mot en Français signifie quelque chose de très différent de l'Anglais, mais aucune de ces études ne doit être qualifiée de « générale » ou « en général ».

À la page 253, dans la colonne de droite, tout en bas, Belpomme *et al.* écrit : « pour l'étude des biomarqueurs, tous les patients ont été dépistés à l'aide de tests biochimiques disponibles dans le commerce et les valeurs de chaque patient ont été comparées aux valeurs de référence normales fournies par les sociétés commercialisant les tests. La sensibilité, la spécificité et la reproductibilité de ces tests étaient donc définies par ces sociétés ». Donc quelles sont les revendications pour la spécificité et la reproductibilité ? Aucune information d'aucune sorte ne nous a été fournie pour répondre à ces questions. En l'état actuel de nos connaissances, les auteurs n'ont pas essayé de déterminer la reproductibilité eux-mêmes, par exemple en soumettant des échantillons multiples issus d'un unique échantillon. Il est difficile, par conséquent, pour le lecteur, d'évaluer la reproductibilité ou la spécificité. Ce qui doit être clair est que les modifications de ces marqueurs se produisent fréquemment avec d'autres maladies, car si ce n'était pas le cas, ils ne pourraient pas être testés à l'aide d'un test commercial.

Si Belpomme *et al.* concèdent qu'aucun n'est spécifique, ils mentionnent aussi des modifications chez un pourcentage substantiel de patients atteints de MCS et d'EHS pour les biomarqueurs suivants : hs-CRP, vitamine D, histamine, IgE, protéine S-100B (un marqueur du passage de la barrière hémato-encéphalique), 3-nitrotyrosine, HSP70, HSP27, anticorps

O-myéline et mélatonine. À une exception près, ils affirment aussi être le premier groupe de recherche à avoir mesuré chacun de ces marqueurs dans le MCS ou l'EHS. C'est sur cette dernière affirmation que je vais me concentrer maintenant. Autant que je puisse le déterminer, le marqueur hs-CRP n'a pas été étudié auparavant, tandis que de nombreux autres marqueurs inflammatoires ont été étudiés dans le MCS et ont révélé une élévation de leurs valeurs, notamment dans plusieurs études de De Luca et de ses collègues. De tels marqueurs, comme les cytokines inflammatoires et d'autres marqueurs inflammatoires ont des valeurs élevées dans les analyses du lavage nasal des patients atteints de MCS mais aussi dans plusieurs études animales sur le MCS (à l'exception des études plus récentes de De Luca, toutes ces études ont été examinées dans mon analyse toxicologique sur le MCS de 2009).

Belpomme *et al.* suggèrent que personne n'a recherché les dosages d'histamine auparavant (dans le MCS ou l'EHS) à l'exception de Kimata, qui (selon leurs affirmations) n'a observé aucune différence entre les patients atteints de MCS et les témoins. Toutefois, Dr Gunnar Heuser a publié deux articles mentionnant tous les deux des valeurs élevées pour l'activation des mastocytes et par conséquent, des taux élevés d'histamine chez les patients atteints de MCS. De plus, Elberling *et al.* (2007) ont observé une libération importante d'histamine chez des patients atteints de MCS exposés à des parfums (ces deux auteurs ont été cités dans mon analyse de 2009). En outre, Belpomme *et al.* n'ont pas compris l'importance significative de l'article de Kimata (2004). Kimata a découvert que quatre marqueurs inflammatoires présentaient des valeurs élevées à la suite d'une exposition à un composé organique volatil chez les patients atteints de MCS, mais pas chez les témoins : substance P, peptide vasoactif intestinal, facteur de croissance du tissu nerveux et histamine ; les trois premiers de la liste présentaient aussi des valeurs élevées avant l'exposition des patients atteints de MCS par rapport aux témoins, mais il n'y avait pas d'élévation statistiquement significative des valeurs initiales d'histamine. Belpomme *et al.* minimisent l'importance de l'étude de Kimata (2004) (p. 262, colonne de droite, à la moitié) ainsi : « contrairement au résultat négatif de l'augmentation de l'histamine chez les patients atteints de MCS (référence à Kimata), nous avons observé une augmentation des valeurs de l'histamine... ». Cette affirmation est inexacte car Kimata a bien observé une élévation au décours d'une exposition chimique chez des patients atteints de MCS mais pas chez les témoins. Je dois dire que les résultats de Kimata sont bien plus importants, à mon avis, que les résultats de Belpomme *et al.*, car les résultats de Kimata sont susceptibles d'être spécifiques aux patients atteints de MCS, alors que les résultats de Belpomme *et al.*, comme ils l'indiquent eux-mêmes, ne sont pas spécifiques aux patients atteints de MCS ou d'EHS. Comme indiqué plus haut, dans leurs études, Elberling *et al.* ont aussi observé une élévation des valeurs de l'histamine chez les patients atteints de MCS après une exposition chimique (dans ce cas, une exposition à un parfum) alors que cette élévation était absente chez les témoins.

Maintenant passons à l'étude de l'histamine dans l'EHS. La littérature sur les faibles expositions aux champs électromagnétiques qui augmentent les taux d'histamine chez l'homme et chez l'animal de laboratoire est prolifique. D'ailleurs, certaines de ces études remontent aux années 1950 et 1960. Aucune de ces études n'est citée par Belpomme *et al.* Par conséquent, il n'est pas surprenant que les patients atteints d'EHS manifestent leur sensibilité aux champs électromagnétiques par des élévations des taux d'histamine à des degrés d'exposition encore plus faibles que celles nécessaires pour exacerber les taux d'histamine chez les témoins. Gangi et Johansson (2000) l'avaient précisément suggéré : trouver des valeurs élevées des mastocytes activés (qui libèrent l'histamine) dans les zones cutanées sensibles chez les personnes atteintes d'EHS exposées aux champs électromagnétiques. Gangi et Johansson suggèrent que l'élévation de l'histamine joue un rôle important dans l'EHS. Encore une fois, il s'agit d'une étude importante, très pertinente par rapport à l'article de Belpomme *et al.* qui n'en parlent jamais. Je sais qu'il existe des rapports anecdotiques sur des patients atteints d'EHS qui affirmaient que certains antihistaminiques semblaient être utiles pour réduire les réactions aux expositions EMF,

suggérant non seulement une élévation de l'histamine uniquement chez les patients atteints d'EHS, mais aussi l'importance du rôle de l'élévation de l'histamine dans la production de symptômes d'EHS.

Les défauts dans cette partie sur l'histamine de l'article de Belpomme *et al.* sont similaires aux défauts retrouvés ailleurs dans l'article : il est dit que personne n'a étudié le sujet auparavant, alors qu'il existe de nombreuses études qui sont clairement pertinentes. Ils ne citent pas de nombreuses études qui devraient l'être et lorsqu'un article est mentionné, comme l'article de Kimata, ils omettent l'essentiel tout en le mentionnant de manière erronée. Enfin, Belpomme *et al.* omettent le point essentiel, à savoir l'étude des réactions à de faibles expositions chimiques ou des réactions à des faibles expositions d'EMF, plutôt que l'étude des taux initiaux en absence d'expositions par rapport aux taux modifiés, car comme les auteurs le concèdent, ces taux ne peuvent pas être spécifiques.

Ils affirment aussi que personne n'a étudié auparavant les taux sanguins de S-100B, un marqueur du passage de la barrière hémato-encéphalique. Toutefois, Dr Bodo Kuklinski a étudié le sujet de manière extensive chez les patients atteints de MCS dans un article que j'ai examiné dans mon analyse toxicologique sur le MCS de 2009, révélant des taux élevés chez les patients atteints de MCS par rapport aux témoins. Si j'ignore l'existence d'études sur le sujet pour l'EHS, il existe de nombreux articles sur le passage de la barrière hémato-encéphalique chez l'homme et l'animal exposés à des faibles doses d'EMF, études qui, comme l'étude par Kuklinski, ne sont pour la plupart pas abordées par Belpomme *et al.*

Belpomme *et al.* affirment que personne auparavant n'avait étudié les taux de 3-nitrotyrosine chez les patients atteints de MCS ou d'EHS. C'est peut-être vrai pour l'EHS mais pas pour le MCS. Plusieurs modèles animaux de MCS ont présenté des taux élevés de 3-nitrotyrosine, un marqueur important de l'élévation de la peroxy-nitrite comme indiqué dans mon analyse toxicologique sur le MCS de 2009. Le groupe d'études de De Luca a mis en évidence une élévation similaire chez les humains atteints de MCS. Les résultats de Belpomme *et al.* sur l'élévation des taux de 3-nitrotyrosine dans l'EHS sont l'un des résultats de leur article qui est véritablement important.

À la page 263, dans la deuxième colonne, vers le milieu, Belpomme *et al.* affirment « qu'une prédisposition génétique incluant des variations génétiques d'enzymes métabolisant les médicaments a été observée pour le MCS (149-151) mais n'a pas été confirmée (152,153), suggérant que pour définir le MCS biologiquement, le statut de l'oxydoréduction et le profil des cytokines doivent être considérés à la place (153) ». Donc en une demi-phrase, Belpomme *et al.* ont réfuté ce que je considère comme l'un des deux types les plus importants de preuves démontrant que le MCS est une maladie d'exposition aux toxiques. Il s'agit de preuves qui étaient tellement incontournables que trois éminents toxicologues, éditorialistes des volumes dans lesquels mon analyse toxicologique sur le MCS de 2009 a été publiée, ont accepté l'argument selon lequel le MCS est une maladie d'exposition aux agents toxiques. Passons maintenant à l'étude des faits. Premièrement, il est très important de noter que ces gènes codent des enzymes qui jouent un rôle dans la métabolisation des produits chimiques qui sont par ailleurs impliqués dans le développement du MCS – pas des médicaments, mais plutôt des produits chimiques incriminés dans le MCS. Deuxièmement, il est important de noter que la seule explication pour un tel résultat est que le MCS est une maladie d'exposition aux toxiques. Troisièmement, nous devons noter que même si Belpomme *et al.* affirment que les résultats présentés en 152,153 contredisent d'une certaine manière les résultats en 149-151, ils ne donnent pas un seul exemple spécifique de ces contradictions. La raison est très simple – il n'y en a pas. À ce sujet dans la partie discussion de mon analyse toxicologique sur le MCS de 2009, j'ai soulevé plusieurs questions importantes :

- Parce qu'il y a de nombreux produits chimiques impliqués dans le déclenchement d'un MCS et parce qu'ils sont souvent métabolisés par des enzymes différentes, il est nécessaire d'étudier un grand nombre de patients atteints de MCS pour obtenir un poids statistiquement significatif pour ces études. Et si le poids statistiquement significatif n'est pas évident pour Belpomme *et al.*, car ils ne fournissent aucun calcul sur l'importance statistique (ou son absence) pour les données qu'ils présentent dans leur article, ces calculs jouent souvent des rôles importants en sciences. En général, les études où 200 patients atteints de MCS ou moins seulement participent à une étude sur les gènes codant des enzymes métaboliques n'ont pas de résultats statistiquement significatifs.
- Différentes populations humaines sont souvent exposées à des quantités différentes et des types différents de produits chimiques et par conséquent, différentes populations ne présentent pas nécessairement les mêmes caractéristiques génétiques.
- Les études portant sur le plus grand nombre de patients atteints de MCS, les deux études de Schankenberg *et al.* (Belpomme n'en cite qu'une sur les deux), sont aussi les études où le rôle du polymorphisme génétique de gènes spécifiques est le plus statistiquement significatif. Pour trois de ces gènes, $P < 10^{-4}$ et pour un de ces gènes, $P < 10^{-3}$. C'est ce à quoi nous pouvons nous attendre lorsqu'il existe un lien génétique véritable — les chiffres les plus élevés examinés dans une étude spécifique produisent la relation statistiquement significative la plus élevée. La probabilité que les quatre ensemble se produisent est le produit des quatre ou $P < 10^{-15}$. Par conséquent, ces éléments ne se produisent clairement pas par hasard. Le rôle de trois autres gènes a été confirmé dans de multiples études. Les deux gènes PON1 et CYP2D6 ont été observés dans deux études différentes et un troisième, NAT2, a été observé comme facteur d'influence dans le risque de MCS dans trois études (remarque : dans la situation actuelle nous avons des études supplémentaires par rapport à 2009). Les études multiples sont des confirmations les unes des autres. Il existe aussi d'autres gènes qui ont été étudiés mais pour lesquels nous n'avons aucune preuve de leur implication dans la détermination du risque de MCS. Ce n'est pas surprenant : si une enzyme spécifique ne métabolise aucun produit chimique jouant un rôle dans le déclenchement du MCS, alors évidemment on ne verra aucun effet visible du gène codant cette enzyme.

Vous pouvez donc comprendre pourquoi ces études sont si importantes pour établir le fait que le MCS est une maladie due aux expositions toxiques. Je considère les études de Schnakenberg comme les études expérimentales les plus importantes, toutes catégories confondues sur le MCS. Je pense que vous comprenez pourquoi je considère l'affirmation de Belpomme *et al.* sur le sujet sans aucune valeur scientifique d'aucune sorte. En fait, si elle est prise au sérieux, elle sera préjudiciable à la fois pour la science et les millions de patients dans le monde qui sont touchés par le MCS.