

Un nouveau danger dans nos assiettes?

Après les effets nocifs des insecticides et herbicides utilisés dans l'agriculture, des chercheurs dénoncent dans «Libération» des produits, les «SDHI», qui empêchent le développement des champignons en bloquant leur respiration. Passant dans la chaîne alimentaire, ils pourraient affecter gravement la santé des humains.

Par
CORALIE SCHAUB

Dans la série des dangers des pesticides pour l'environnement et la santé humaine, vous aimez l'épisode sur les herbicides (comme le glyphosate, la substance active du Roundup de Monsanto et ses génériques) et celui sur les insecticides (tels les néonicotinoïdes ou le fipronil «tueurs d'abeilles»), tous deux loin d'être achevés? Vous allez adorer celui sur les fongicides, qui démarre tout juste. Dans une tribune que nous publions ce lundi en exclusivité (*lire ci-contre*), un collectif de chercheurs, cancérologues, médecins et toxicologues du CNRS, de l'Inserm et de l'Inra s'alarment de l'utilisation massive, depuis quelques années, d'une classe de pesticides qui portent eux aussi un nom à coucher dehors: les SDHI (inhibiteurs de la succinate déshydrogénase). Autorisés en Europe à partir de la fin des années 2000 et fabriqués entre autres par les grands industriels (Monsanto, Bayer, Basf, Syngenta, DuPont, Mitsui et Chemtura Agro-Solution), ces fongicides visent à éliminer les champignons et moisissures en agriculture ou sur les pelouses. Ils sont désormais utilisés à grande échelle sur nombre de cultures (70% des surfaces traitées de blé tendre et 80% en orge d'hiver en 2014), y compris sur les fruits (tomates, raisins, agrumes, fraises). Résultat, ils finissent dans la terre, puis dans les eaux, et dans les chaînes alimentaires animales et humaines. Or, leur mode d'action inquiète les scientifiques signataires de la tribune. Pour schématiser, les SDHI bloquent la respiration des cellules des champignons (en inhibant l'activité de l'enzyme SDH, la succinate déshydrogénase) mais «ils bloquent aussi très efficacement tant la SDH des nématodes ou des vers de terre que la SDH humaine», explique



Alerte scientifique sur les fongicides

Pierre Rustin, directeur de recherches au CNRS-Inserm, cosignataire du texte. Le généticien, qui travaille depuis quarante ans sur les maladies mitochondriales (liées à un trouble des mitochondries, structures responsables de la production énergétique des cellules), raconte être tombé sur le sujet «*par un hasard total*» en novembre dernier. «*Je faisais une revue de ces maladies, et, en recherchant s'il y avait des causes autres que génétiques, je suis tombé sur ces inhibiteurs de la SDH. Ils bloquent bien la SDH humaine, nous l'avons testé en laboratoire. Or, nous savons qu'il est extrêmement dangereux de bloquer cette enzyme.*» Des anomalies de fonctionnement de la SDH «*peuvent entraîner la mort des cellules en causant de gra-*

ves encéphalopathies, ou au contraire une prolifération incontrôlée des cellules et se trouver à l'origine de cancers», écrivent les chercheurs. Sans compter d'autres maladies, comme celle de Parkinson ou la perturbation de la mobilité des spermatozoïdes... Or, déplore Rustin, la toxicité sur le long terme de ces molécules fongicides SDHI pour l'homme n'a pas encore été sérieusement étudiée. Les scientifiques appellent donc dans *Libération* à «*suspendre*» l'utilisation des SDHI «*tant qu'une véritable estimation des dangers et des risques n'aura pas été réalisée par des organismes publics indépendants des industriels distribuant ces composés et des agences ayant précédemment donné les autorisations de la mise sur le*

marché.

En France, c'est l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) qui délivre ces autorisations. Contactée par Rustin en novembre, elle n'a pas eu l'air plus affolée que cela, rapporte celui-ci, qui dit avoir à été simplement invité à éplucher une myriade de documents ayant conduit à approuver les substances actives des SDHI au niveau européen (les produits qui en contiennent sont eux évalués, autorisés ou interdits dans chaque pays). «*Pour l'instant, l'évaluation scientifique des risques liés à l'usage de ces produits, qui prend en compte le mécanisme d'action, conclut à une absence de risque inacceptable. Et nous n'avons pas à ce stade d'élé-*

ments pour les interdire ou les suspendre sur la base d'hypothèses tirées de leur mécanisme d'action. Mais nous prenons toujours très au sérieux les alertes qui nous sont adressées par des chercheurs et peuvent nous conduire bien entendu à réévaluer des produits», assure Gérard Lasfargues, directeur général en charge des affaires scientifiques à l'Anses. Il poursuit: «*Nous avons demandé à M. Rustin de nous envoyer ses données, mais nous n'avons pas reçu d'éléments nouveaux qui permettraient d'alimenter une réévaluation des risques. Néanmoins, notre comité d'experts en charge de l'évaluation des pesticides sera très intéressé de l'auditionner sur le sujet. Et nous l'avons invité à venir consulter à l'Agence les dossiers d'évaluation de ces fongicides pour en discuter de façon très ouverte.*» L'Anses et l'Inra remarquent depuis plusieurs années que les champignons et moisissures développent des résistances aux SDHI, de sorte que «*l'efficacité de cette famille de fongicides est sévèrement affectée*». Potentiellement dangereux et en plus inefficaces... ◆

Pulvérisation sur un champ d'orge d'un fongicide. PHOTO THIRIET ANDIA

Pas un jour ou presque sans études alarmantes sur l'impact des pesticides sur la santé humaine et l'effondrement de la biodiversité (insectes, oiseaux...). Le mot vient de l'anglais «*pest*» (animal ou plante «nuisible») et du latin «*caedere*» (tuer). Désormais omniprésents dans l'air, l'eau, nos aliments, ces poisons visent à éliminer «mauvaises

herbes» (herbicides), insectes (insecticides), champignons (fongicides), limaces (molluscicides), rongeurs (rodenticides), vers (nématocides) ou corbeaux (corvidés). Sauf qu'ils affectent aussi d'autres êtres vivants. Jusqu'ici, ce sont surtout les dangers des herbicides et insecticides qui ont défrayé la chronique, en particulier le

glyphosate («*cancérogène probable*» pour l'OMS) et les néonicotinoïdes «*tueurs d'abeilles*». Mais les fongicides pourraient eux aussi s'avérer toxiques au-delà de leur cible: des scientifiques alertent dans *Libération* sur les risques potentiels des SDHI (inhibiteurs de la succinate déshydrogénase), très utilisés en agriculture.

Une révolution urgente semble nécessaire dans l'usage des antifongiques

Dans une tribune publiée en exclusivité, des chercheurs appellent à suspendre l'utilisation de ces produits utilisés dans l'agriculture tant qu'une estimation des dangers pour la santé n'aura pas été réalisée par des organismes publics et indépendants des industriels.

Nous sommes un collectif de chercheurs, cancérologues, médecins, et toxicologues, du CNRS, de l'Inserm, de l'Université, et de l'Inra. Au moment où se multiplient les communications alarmantes sur l'effondrement de la biodiversité en France, en Europe et dans le monde, il nous paraît urgent d'attirer l'attention sur les risques potentiels pour la santé humaine et l'environnement de l'usage d'une classe de pesticides, les SDHI (inhibiteurs de la succinate déshydrogénase), désormais utilisés à grande échelle comme antifongiques en agriculture. Ces fongicides visent à détruire les champignons, moisissures qui se développent sur les végétaux dans les cultures, les produits de récolte et les fruits. En France ce sont de l'ordre de 70% des surfaces de blé tendre et près de 80% de celles d'orge d'hiver qui sont traitées par les SDHI (données de 2014). S'y ajoute le traitement des semences, des fruits (raisins et des agrumes), mais aussi des pelouses, notamment celles des terrains de golf.

Les SDHI visent à bloquer une étape clé de la respiration des champignons, celle assurée par la succinate déshydrogénase (SDH). Or, les cellules de tous les êtres vivants respirent. Tous. Depuis les micro-organismes, les champignons, les plantes, les animaux, jusqu'aux hommes. Ce processus essentiel à la vie est rendu possible grâce à la présence dans chaque cellule d'«usines à énergie», les mitochondries. Présentes en grand nombre dans chaque cellule, elles jouent un rôle fondamental en libérant l'énergie contenue dans nos aliments (sucres, graisses, protéines) sous forme de carburant et de chaleur, à travers la respiration cellulaire. Cette dernière est assurée par un ensemble de protéines, les enzymes mitochon-

driales, qui agissent de concert pour assurer une suite de réactions biochimiques. Si l'une de ces enzymes est défectueuse, la respiration des cellules se fait moins bien et chez l'homme cela conduit à l'émergence de nombreuses maladies, certaines très graves (1). Dans cette suite de réactions biochimiques, la SDH joue un rôle crucial, et il est connu depuis longtemps maintenant que des mutations génétiques de la SDH, entraînant la perte de son activité, sont la cause de maladies humaines. Ces mutations peuvent être d'une part à l'origine d'encéphalopathies sévères chez de jeunes enfants, la première identifiée en France en 1995 par une équipe de l'Hôpital Necker (2). D'autres mutations, identifiées dès 2000 par une équipe américaine (3), puis une équipe de l'hôpital européen Georges-Pompidou (4) peuvent entraîner la formation de tumeurs du système nerveux au niveau de la tête ou du cou, ou encore dans les zones thoraciques, abdominales ou pelviennes. Elles prédisposent en outre à certains cancers du rein, ou du système digestif (5). Ainsi des anomalies du fonctionnement de la SDH peuvent entraîner la mort des cellules en causant de graves encéphalopathies, ou au contraire une prolifération incontrôlée des cellules, et se trouver à l'origine de cancers. Des anomalies de la SDH sont aussi observées dans d'autres maladies humaines, telles que l'ataxie de Friedreich, le syndrome de Barth, la maladie de Huntington, de Parkinson et certaines asthénospermies (perturbation de la mobilité des spermatozoïdes). Ces données établissent le rôle essentiel de cette enzyme dans la santé humaine.

La respiration cellulaire et l'enzyme SDH, universelles, fonctionnent dans toutes les espèces vivantes. Comment ne pas se sentir concernés par la présence des SDHI dans nos assiettes à travers la contamination des aliments? Comment de tels pesticides ont-ils pu être mis sur le marché avec l'assurance de n'avoir aucun impact sur la santé humaine, mais aussi sur l'écosystème tout entier? Nos travaux de recherche sur l'enzyme SDH ont mis en évidence un mécanisme très particulier de dérèglement cellulaire: le blocage de cette enzyme conduit à l'accumulation d'une petite molécule, le succinate. Celui-ci va entraîner à long terme, un changement de la structure de notre ADN: ce sont des phénomènes de modifications épigénétiques (6). Ces anomalies épigénétiques liées au blocage de la SDH vont déréguler des milliers de gènes, expliquant la survenue de tumeurs et cancers, sans pourtant entraîner de mutations dans les gènes comme c'est souvent le cas des carcinogènes. Et ces modifications, contrairement aux mutations, ne sont pas détectées, ni testées, au cours des tests de toxicité conduits avant la mise sur le marché des pesticides.

En tant que chercheurs et médecins, nous avons dédié ces deux dernières décennies à comprendre comment la perte de fonction de la SDH pouvait être la cause de ces maladies et à chercher comment traiter les patients. Pour d'autres, nous consacrons notre activité de recherche à l'évaluation de l'impact des polluants environnementaux sur la santé humaine (7). Ensemble, nous ne pouvons qu'être

alarmé-e-s par l'utilisation à grande échelle des SDHI dans nos champs. Les pesticides précédemment utilisés comme insecticides ou fongicides et qui visaient la mitochondrie et la respiration ont été graduellement abandonnés, du fait de leur dangerosité, de leur efficacité réduite et/ou de l'apparition de résistances. Comme substituant, les firmes ont obtenu l'autorisation de proposer les SDHI depuis 2009, SDHI dont elles se félicitent de la grande stabilité et persistance dans l'environnement. A ce titre, il nous semble pour le moins étrange qu'aucun des laboratoires de recherche spécialistes de la SDH dans les pathologies humaines, n'ait été consulté. Il est aujourd'hui très difficile d'accéder aux informations ayant donné lieu aux autorisations de mise sur le marché pour ces molécules, mais, à notre connaissance, seuls quelques tests sur la toxicité chez l'humain ont été réalisés par les firmes elles-mêmes.

Sur la base de nos tout récents résultats (8) et pour ne pas reproduire les erreurs du passé, nous appelons à suspendre l'utilisation tant qu'une estimation des dangers et des risques n'aura pas été réalisée par des organismes publics indépendants des industriels distribuant ces composés et des agences ayant précédemment donné les autorisations de mise sur le marché des SDHI. ◆

- (1) «*Genetic and Biochemical Intracacy Shapes Mitochondrial Cytopathies*», de Turnbull, Rustin, in *Neurobiol Dis*, 12 février 2015, 92, 55-63.
- (2) «*Mutation of a Nuclear Succinate Dehydrogenase Gene Results in Mitochondrial Respiratory Chain Deficiency*», de Bourgeron, Rustin, Chretien... in *Nat Genet*, octobre 1995, 11(2), 144-149.
- (3) «*Mutations in SDHD, a Mitochondrial Complex II Gene, in Hereditary Paraganglioma*», de Baysal, Ferrel, Willett-Brozick... in *Science*, 4 fév. 2000, 287 (5454), 848-851.
- (4) «*The R22X Mutation of the SDHD Gene in Hereditary Paraganglioma Abolishes the Enzymatic Activity of Complex II in the Mitochondrial Respiratory Chain and Activates the Hypoxia Pathway*», de Gimenez-Roqueplo, Favier, Rustin... in *Am J Hum Genet*, décembre 2001, 69(6), 1186-1197.
- (5) «*Defects in Succinate Dehydrogenase in Gastrointestinal Stromal Tumors Lacking KIT and PDGFRA Mutations*», de Janeway, Kim, Lodish... in *Proc Natl Acad Sci USA*, 4 janv. 2011, 108 (1), 314-318.
- (6) «*SDH Mutations Establish a Hypermethylator Phenotype in Paraganglioma*», de Letouzé, Martinelli, Lorient... in *Cancer Cell*, 10 juin 2013, 23(6), 739-752.
- (7) «*The Environmental Carcinogen Benzo[a]pyrene Induces a Warburg-Like Metabolic Reprogramming Dependent on NHE1 and Associated With Cell Survival*», de Handonniere, Saunier, Lemarié... in *Sci Rep*, 4 août 2016, 6, 30776.
- (8) «*A New Threat Identified in the Use of SDHs Pesticides Targeting the Mitochondrial Succinate Dehydrogenase Enzyme*», de Benit, Bortoli, Huc, Schiff, Gimenez-Roqueplo, Rak, Gressens, Favier, Rustin in *BioRxiv* 289058, doi: https://doi.org/10.1101/289058