

**Analyse du rapport d'expertise collective et de l'Avis de l'Anses
suite au signal concernant « La toxicité des fongicides inhibiteurs de
la succinate déshydrogénase (SDHI) » (Saisine n° 2018-SA-0113)**

Paris, le 30/01/2019

A la suite des travaux d'un groupe de personnes désignées comme expertes, l'Anses a délivré le 15/01/2019 un message plutôt rassurant sur l'utilisation faite des SDHI (pesticides conçus pour bloquer la succinate déshydrogénase – SDH, une enzyme des mitochondries présente dans toutes les espèces vivantes). Cet avis conclue à l'absence « d'éléments en faveur de l'existence d'une alerte sanitaire » bien que soulignant que les questions actuellement sans réponse requièrent des études complémentaires.

Pour rappel, notre alerte concernait l'usage extensif des SDHI depuis les années 2000. Ces substances ont la propriété de bloquer la respiration des champignons, mais au regard de leur mode d'action non-spécifique (blocage de l'activité d'une enzyme essentielle présente chez tous les organismes vivants possédant des mitochondries), ils sont susceptibles d'avoir une action délétère sur la plupart des organismes vivants exposés, selon les doses et le temps d'exposition. Nous soulignons aussi à l'époque les risques potentiels de leur utilisation pour la santé humaine, en pointant l'absence de données sur ce point, compte tenu de mécanismes de toxicité non pris en compte par les tests réglementaires (mitotoxicité, reprogrammation métabolique, dérégulation de l'épigénome), point sur lequel nous avons insisté lors de notre audition à l'Anses le 14 Juin 2018. A l'issue de ce message d'alerte communiqué dans un premier temps à l'Anses fin Octobre 2017, puis rendu public en Avril 2018, l'Anses s'est autosaisie, le 24 mai 2018 pour la réalisation d'une expertise collective.

Le rapport du groupe d'expertise collective d'urgence (GECU) reconnaît la validité des questions et des inquiétudes exprimées, et recommande d'engager des recherches pour approfondir les connaissances sur les SDHI et leurs effets potentiellement délétères. Il considère cependant qu'il n'y a pas de raison de s'alerter. Dans ce droit de réponse que nous adressons à l'Anses, nous souhaitons discuter plusieurs points préoccupants du rapport et y apporter notre éclairage.

Des données d'utilisation et de présence de résidus SDHI lacunaires et insuffisamment questionnées.

- L'analyse de l'usage et des ventes des SDHI

Seuls 2 SDHI ont reçu l'AMM avant que ne soit mise en évidence l'existence de pathologies liées au déficit en SDH. Nous nous interrogeons sur le contenu de la veille bibliographique post-AMM, dans le renouvellement des AMM, mais également pré-AMM pour les 11 nouveaux SDHI arrivés sur le marché après 2005 (p20-21).

L'étude des ventes n'est disponible que depuis 2008, ce qui ne nous permet pas d'évaluer l'augmentation des usages des SDHI au cours des périodes antérieures. Seule 8 des 11 SDHI (Tabl 1/p24) mis sur le marché après 2008 est en outre intégrée aux statistiques de ventes présentées (Figs p24-25). Il est donc difficile d'établir un état des lieux précis des usages des SDHI.

Enfin, le rapport ne comporte aucune donnée sur l'intérêt des traitements par les différents SDHI sur les rendements, alors qu'une AMM ne doit être accordée qu'après qu'« un intérêt manifeste pour la production végétale » a été démontré (p9). Cela permettrait d'étayer l'intérêt de les utiliser pour les agriculteurs.

- Les limites maximales de résidus et les seuils de toxicité

Il est mentionné que les quantités retrouvées dans les aliments sont faibles et en dessous des doses limites (p25-27). Cependant, les méthodologies utilisées dans le cadre réglementaire pour établir ces doses limites ne prennent pas en compte le mécanisme d'action connu des SDHI. Il est donc difficile de savoir si les limites ainsi fixées garantissent l'innocuité des expositions à ces molécules.

Nous rapportons des processus de toxicité qui, à ce jour, ne sont pas pris en compte dans l'évaluation réglementaire (toxicité cellulaire *in vitro*, épigénétique, reprogrammation métabolique) et pour lesquels la pertinence de la notion de seuil n'est pas établie. Il est tout à fait possible que cette notion

soit non pertinente pour les SDHI, au même titre que pour les perturbateurs endocriniens ou d'autres molécules pour lesquels il n'y a pas de notion de seuil applicable, en raison de l'existence d'effets toxiques même à très faibles doses.

- La veille sanitaire des SDHI

Concernant la veille sanitaire des niveaux des SDHI dans les denrées, l'environnement et les eaux (p27-31), nous constatons que celle-ci ne couvre que quelques SDHI isolés, et de plus pas nécessairement ceux les plus utilisés à ce jour.

Absence de prise en compte de l'importance des maladies mitochondriales en santé publique

- Les potentiels effets cliniques du blocage de la SDH chez les patients atteints de maladies mitochondriales d'origine génétique

Les SDHI ont ceci de particulier parmi les pesticides, que cette famille de fongicides est la seule dont le mode d'action consiste à inhiber l'enzyme SDH. Or les travaux scientifiques publiés par plusieurs d'entre nous font la démonstration des conséquences cliniques du blocage de cette enzyme chez l'être humain. De plus nous avons apporté en juin 2018, lors de notre audition par le GECU, des résultats récents montrant que la SDH humaine était elle-même inhibée par les SDHI, avec un IC₅₀ de l'ordre du micro molaire. L'action sur la SDH des mammifères a par ailleurs été montrée dès 1976. A la lecture du rapport, nous avons le sentiment que les informations provenant de l'étude de ces maladies humaines ne sont pas pris en compte par le dispositif réglementaire, car les protocoles et méthodologies que ce dispositif utilise excluent le mode d'action des SDHI.

- L'inadéquation des modèles rongeurs pour l'étude des maladies mitochondriales

Plusieurs travaux publiés par certains membres de notre collectif ont démontré que le modèle rongeur n'est pas adapté pour étudier les maladies mitochondriales dont celles dues à un défaut de l'activité succinate déshydrogénase. Il en résulte que les conclusions obtenues sur les rongeurs conformément à la réglementation sont, selon nous, à prendre avec précaution. Nous notons également que lorsque les résultats chez le rat conduisaient à des tumeurs (foie, reins, thyroïde), et cela pour 10 des 13 SDHI, ces dernières ont été considérées comme des faux positifs et n'ont pas conduit à une classification de la molécule comme cancérigène (Annexe 4, p77). Cela est d'autant plus surprenant que cet effet potentiellement cancérigène peut être mis en relation avec les organes dans lesquels les SDHI sont justement retrouvés, à savoir le foie, les reins et la thyroïde. Enfin, cette capacité reconnue d'induire des cancers chez le rat indique que ces molécules ne sont pas si rapidement métabolisées chez les mammifères comme cela est affirmé dans le rapport.

- La susceptibilité aux maladies mitochondriales et les réponses aux SDHI

Nous rappelons qu'il y a dans la population générale des individus ayant une fonction mitochondriale altérée. Les maladies mitochondriales représentent les maladies métaboliques les plus fréquentes, avec une incidence variable selon la définition retenue. Elles peuvent survenir à différents âges, dans différents tissus, et répondent à des processus d'hérédité complexes. Exposer aux SDHI des personnes susceptibles de développer des maladies mitochondriales pourrait accélérer leur survenue ou les aggraver. Cette hypothèse peut être étendue à d'autres pesticides affectant la fonction mitochondriale, comme les strobilurines. Il aurait été souhaitable que cette susceptibilité soit prise en compte dans le rapport d'expertise.

- La génotoxicité et la mitotoxicité

L'évaluation telle qu'elle est pratiquée par l'Agence –comme par d'autres agences sanitaires–, met au centre de son analyse l'ADN et ses dommages et ne prend pas ou peu en considération d'autres fonctions cellulaires pourtant essentielles. Nous regrettons que le processus d'évaluation actuel considère avant tout l'altération de l'ADN pour conclure à des processus de cancérogénèse. En effet, la littérature scientifique a démontré qu'avec la perte d'activité de la SDH chez l'homme d'autres processus, non génotoxiques (mitotoxicité, reprogrammation métabolique, régulations épigénétiques) sont à l'œuvre dans la cancérogénèse. Ce verrou est également identifié pour d'autres pesticides ou polluants non génotoxiques et à la source de nombreuses situations de hiatus conséquents, d'une part

entre les résultats des évaluations réalisés au sein des agences sanitaires et d'autre part ceux obtenus au sein d'institutions de recherche académique. La problématique des SDHI montre qu'il semble important de traiter la question de la place centrale accordée à la génotoxicité dans les protocoles d'évaluation si l'on souhaite améliorer le système d'évaluation.

Un manque de données épidémiologiques et de biosurveillance malgré des signaux préoccupants

- L'absence de données épidémiologiques chez les agriculteurs

Il n'y a pas pour le moment de données concernant les effets chez les agriculteurs qui manipulent les SDHI. Nous notons une divergence entre le rapport des experts réunis par l'Anses et notre analyse, relative au recul que l'on peut avoir sur les SDHI. Bien que deux SDHI soient anciens, autorisés depuis 1968 et 1992, l'usage des SDHI est massif et exponentiel depuis moins de 10 ans. Au vu des délais nécessaires à l'apparition de cancers, il est tout à fait possible que les effets sanitaires éventuels sur les populations travaillant en agriculture (qui ne se limitent pas aux seuls agriculteurs) ne soient pas encore repérables. Il n'y a pas 50 ans de recul sur l'usage des SDHI, mais bien moins.

- Les effets des SDHI sur les écosystèmes

Les effets des SDHI sur les écosystèmes (abeilles, vers, poissons notamment) nous semblent avoir été largement sous-estimés et très peu décrits dans le rapport (p48). Pourtant, ils sont systématiquement identifiés dans les dossiers AMM, dans les fiches techniques des substances actives trouvées dans le commerce (à l'aide de pictogrammes) et constituent même un argument de vente. Concernant les mortalités massives aiguës d'abeilles, nous nous étonnons que seules les données collectées entre 2012 et 2016 aient été analysées.

- Le métabolisme et l'élimination des SDHI par les organismes non cibles

Ce rapport note que les SDHI sont métabolisés, c'est-à-dire dégradés et éliminés par les organismes non cibles. Or la seule référence donnée à ce jour provient des dossiers AMM fournis par les industriels. Aucune de ces études n'a été publiée dans des journaux indépendants à comité de relecture par les pairs. Nous n'avons pas accès aux données ni aux protocoles mis en œuvre, mais seulement aux conclusions sous forme de tableaux qui ne permettent pas de comprendre comment ces résultats ont été obtenus, et encore moins de les évaluer.

Ce manque de données scientifiques n'est pas rassurant quant à l'élimination des SDHI par l'être humain et les autres organismes vivants. Il est à noter qu'il est mentionné dans le rapport une étude d'une cohorte mère-enfant, dans laquelle le boscalid, l'un des SDHI les plus utilisés, est retrouvé dans les cheveux de 63% des femmes (p32). Ceci n'est cohérent ni avec l'affirmation selon laquelle le boscalid est présent à l'état de trace dans les denrées alimentaires, ni avec celle de l'élimination rapide par l'organisme. Les éléments apportés par l'avis ne permettent pas d'exclure que les faibles doses de SDHI ou de leurs métabolites puissent s'accumuler et/ou exercer des effets à long terme, très complexes à identifier - comme c'est le cas pour tout autre contaminant alimentaire.

En se basant uniquement sur des données très succinctes et issues de l'industrie, il nous paraît hâtif de conclure que les SDHI sont métabolisés et détoxifiés dans tous les organismes non cibles, et en particulier chez l'être humain.

Nous sommes également interpellés par la présence de boscalid dans l'air ambiant malgré les bonnes pratiques agricoles, amenant l'Anses à rendre prioritaire la surveillance de ce SDHI dans l'air (p29).

Ainsi, les expositions (présence dans les cheveux, présence dans l'air) de l'être humain et des organismes vivants semblent bien réelles.

La composition du groupe d'experts

Enfin, le groupe d'expertise collective d'urgence indiqué dans le rapport est composé de quatre personnes externes à l'ANSES (p3). Nous observons que, s'agissant de juger du danger éventuel pour la santé et des risques toxiques associés à l'utilisation des SDHI visant l'activité des mitochondries, le groupe d'experts externes, uniquement composé de toxicologues, ne comporte aucun spécialiste de la physiologie des mitochondries, des maladies associées aux atteintes des fonctions mitochondriales ou

même de la pathologie cancéreuse. Il nous semble que de tels spécialistes auraient pu apporter une compétence manquante et par là-même un éclairage mécanistique et clinique sur les conséquences d'une perturbation mitochondriale et ses implications médicales.

Conclusions

L'absence d'effets nocifs relevés chez les personnes travaillant en agriculture (dans le cadre des dispositifs de surveillance actuels) est une bonne nouvelle. Cela pourrait signifier que nous nous trouvons temporellement en amont de la possibilité de détecter un effet de l'exposition aux SDHI sur la santé humaine.

Il nous semble indispensable que les risques liés à l'utilisation des SDHI soient réévalués et que cette évaluation prenne désormais en considération leur mode d'action lié à un blocage du complexe II de la chaîne respiratoire des mitochondries. Ainsi, le fait que certaines substances actives possédant des modes d'action voisins (par exemple la roténone, qui inhibe le complexe I de la chaîne respiratoire) aient dû être retirées du marché, pourrait être pris en compte dans la délivrance des AMM.

Nous apprécions le fait que l'Anses reconnaisse la validité des questions que nous avons soulevées, validité attestée par l'intention affirmée de poursuivre ou d'engager des recherches sur la dangerosité des SDHI. Nous regrettons cependant que i) la connaissance du mode d'action des SDHI, ii) de leur capacité à inhiber également l'enzyme humaine ainsi que celle d'autres organismes vivants (abeilles, lombrics) et enfin, iii) la connaissance des pathologies liées au blocage de la SDH chez l'être humain, ne conduisent pas à appliquer le principe de précaution en suspendant l'utilisation des SDHI ou en en restreignant l'utilisation, tant que l'absence d'impact de ces pesticides sur l'environnement et sur l'être humain n'a pas été établi.

Paule BENIT- Ingénieure de recherches à l'Inserm, UMR1141; Equipe « Physiopathologie et thérapie des Maladies Mitochondriales ». Hôpital Robert Debré, Université Paris Diderot

Dominique CHRETIEN - Ingénieur de recherches à l'Inserm, UMR1141; Equipe « Physiopathologie et thérapie des Maladies Mitochondriales ». Hôpital Robert Debré, Université Paris Diderot

Sylvie BORTOLI - Ingénieure de recherches – Inserm UMR1124; Equipe « Toxicologie, Pharmacologie et Signalisation cellulaire », Université Paris-Descartes

Judith FAVIER - Directrice de recherches à l'Inserm, UMR970; Equipe « Phéochromocytomes et Paragangliomes ». Hôpital Européen Georges Pompidou, Université Paris-Descartes

Anne-Paule GIMENEZ-ROQUEPLO - Professeur ; APHP- Unité Inserm UMR970; Equipe « Phéochromocytomes et Paragangliomes ». Hôpital Européen Georges Pompidou, Université Paris-Descartes

Laurence HUC - Chargée de recherches à l'Inra Unité INRA-TOXALIM ; Equipe « Contaminants & Stress Cellulaire », Université Toulouse-Paul Sabatier

Manuel SCHIFF - Pédiatre ; Maître de conférences des Universités ; Praticien Hospitalier à l'APHP

Malgorzata RAK - Chargée de recherches au CNRS - Unité Inserm UMR1141; Equipe « Physiopathologie et thérapie des Maladies Mitochondriales ». Hôpital Robert Debré, Université Paris Diderot

Pierre RUSTIN - Directeur de recherches au CNRS - Unité Inserm UMR1141; Equipe « Physiopathologie et thérapie des Maladies Mitochondriales ». Hôpital Robert Debré, Université Paris Diderot