



Pierre Laurent
Sénateur



Pierre Dharréville
Député

Paris, le 20 janvier 2020

Monsieur Gérard Longuet

Sénateur, président de l'OPECST
Palais du Luxembourg
15, rue de Vaugirard
75291 PARIS Cedex 06

Objet : Conséquences de l'alerte scientifique sur les SDHI

Copie à Cédric Villani, vice-Président de l'OPECST

Monsieur le Président,

Le 8 novembre 2019, le CNRS ¹ signalait la parution d'un article dans la revue scientifique PLOS-ONE démontrant in vitro la toxicité sur les cellules humaines de huit molécules dites SDHI commercialisées en France ². Cette étude réalisée par des scientifiques de différents organismes (CNRS, INSERM, INRA, Université de Paris, AP-HP) montre pour la première fois que ces fongicides bloquent une enzyme de la chaîne respiratoire des cellules humaines. En parallèle, le 19 novembre 2019, la commission nationale de déontologie et alertes en santé publique et environnement (cnDAspe), rendait un avis sur l'alerte concernant les SDHI émise en 2017 ³. Elle l'a estimée étayée par des « *données scientifiques de qualité* », et l'a transmise à cinq ministères (environnement, santé, recherche, agriculture et sports). Pour ces éléments récents, mais aussi pour des raisons plus anciennes exposées ci-après, nous souhaitons saisir l'OPECST sur le dossier des SDHI.

¹ <http://www.cnrs.fr/fr/les-fongicides-sdhi-sont-toxiques-pour-les-cellules-humaines>

² Evolutionarily conserved susceptibility of the mitochondrial respiratory chain to SDHI, pesticides and its consequence on the impact of SDHIs on human cultured cells. P. Bénit, A. Kahn, D. Chrétien, S. Bortoli, L. Huc, M. Schiff, A.-P. Gimenez-Roqueplo, J. Favier, P. Gressens, M. Rak et P. Rustin. *PLOS ONE* (2019) 14(11):e0224132 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0224132>

³ <https://www.alerte-sante-environnement-deontologie.fr/actualites/article/avis-sur-le-signalement-de-possibles-risques-lies-a-l-utilisation-de-fongicides>

Les Inhibiteurs de la Succinate Déshydrogénase (SDHI) sont largement utilisés en France comme fongicides depuis 2009. Près de 156 produits contenant un SDHI pur ou en mélange sont aujourd'hui autorisés à la vente d'après l'ANSES ⁴.

Ils sont vendus par des entreprises comme Bayer-Monsanto, BASF, Du Pont, Syngenta pour traiter les plantes et les récoltes contre les moisissures (blé tendre, orge, tomates, raisins, agrumes, fraises etc). Possédant aussi des propriétés nématocides, ils sont aussi utilisés pour traiter des pelouses publiques, les pelouses de stades ou de golfs. Les SDHI empêchent le développement des organismes cibles en bloquant la succinate déshydrogénase (SDH), une enzyme clé de la chaîne respiratoire des mitochondries.

L'alerte scientifique sur les SDHI a été lancée en 2017. Elle repose sur un faisceau d'arguments convergeant vers une présomption sérieuse de nocivité des SDHI sur l'être humain et la biodiversité. Le premier tient au caractère universel du mécanisme de respiration, un processus essentiel à la vie cellulaire. Or les SDHI inhibent la SDH, c'est à dire le complexe II de la chaîne respiratoire, *« un composant universel des mitochondries qui sont présentes dans quasi tous les organismes vivants. La SDH est restée particulièrement conservée au cours de l'évolution, et l'on peut légitimement s'interroger sur la spécificité des SDHI vis-à-vis des seules moisissures. »* ⁴ Autrement dit, si le mécanisme de la respiration est commun à la grande majorité des espèces, le mécanisme d'inhibition de la SDH des champignons par les SDHI pourrait très bien être transposé à la SDH d'autres organismes vivants. Les résultats de l'étude de PLOS-ONE confirment cette hypothèse, et montrent l'absence de spécificité de huit SDHI commercialisés, qui se révèlent bloquer efficacement l'activité SDH dans les mitochondries du champignon, mais aussi celles du ver de terre, de l'abeille et de l'être humain.

Le deuxième groupe d'arguments concerne les tests réglementaires réalisés préalablement à la délivrance des autorisations de mise sur le marché. Ces tests ont été effectués par les firmes qui les commercialisent et validés par les autorités sanitaires pour l'ensemble des SDHI concernés par l'alerte. Néanmoins, les scientifiques lanceurs de l'alerte soulignent que ces tests ne sont pas adaptés au mécanisme d'action de ces fongicides et, par conséquent, ils pourraient ne pas être en mesure de mettre en évidence la toxicité des SDHI. Chez l'être humain, il est connu que le blocage de l'activité SDH observé dans des tumeurs ou des neuropathies, se traduit par un dysfonctionnement des mitochondries et un remodelage épigénétique entraînant des changements de l'expression de milliers de gènes, sans modification de la séquence d'ADN. Or les procédures réglementaires ne requièrent pas d'évaluer l'intégrité des fonctions mitochondriales ni les marquages épigénétiques, des processus pourtant cruciaux pour la vie cellulaire et dont la dérégulation est impliquée dans de nombreuses pathologies.

Enfin, le troisième groupe d'arguments concerne le lien établi depuis plusieurs décennies entre plusieurs pathologies humaines et des dysfonctionnements de la SDH. *« Si l'une de ces enzymes (ndlr, les enzymes mitochondriales telles la SDH) 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. 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*

⁴ <https://ephy.anses.fr/lexique/substance>

activité, sont la cause de maladies humaines »⁵. C'est le cas de tumeurs du système nerveux⁶, du rein ou du système digestif⁷, d'encéphalopathies sévères de jeunes enfants⁸, mais aussi de maladies comme l'ataxie de Friedreich, le syndrome de Barth, la maladie de Huntington, de Parkinson et certaines asthénospermies (perturbation de la mobilité des spermatozoïdes). En outre, l'étude récente sur des cellules humaines in vitro, a montré qu'un « *défaut mitochondrial préexistant, tel qu'un dysfonctionnement partiel de la SDH ou une hypersensibilité aux attaques oxydatives augmente la sensibilité aux SDHI, suggérant un risque particulier pour les individus présentant un tel dysfonctionnement* ».

De tels constats ont poussé le groupe de scientifiques susmentionné à lancer une alerte auprès de l'ANSES en octobre 2017, l'autorité compétente, mais aussi auprès du CNRS, INSERM, INRA et du ministère de l'agriculture en janvier et février 2018. Devant l'absence de réponse de l'ANSES, les scientifiques ont ouvert leur alerte au public via une tribune publiée dans le quotidien Libération en avril 2018⁵. L'instruction du dossier s'est accélérée et des auditions ont été réalisées dans la foulée par un comité d'experts dédiés par l'ANSES. En parallèle, différents scientifiques ont été auditionnés par la commission d'enquête parlementaire sur l'alimentation industrielle (les 24 et 31 mai 2018), mais aussi des représentants de l'ANSES le 14 juin 2018 dont le directeur général délégué. Celui-ci témoignait devant la commission d'enquête que « *jusqu'à présent, nous n'avons pas vu de signaux d'alerte à travers toutes les études que nous regardons dans la littérature scientifique* »⁹ sur la base des données disponibles en 2018. Par ailleurs, en janvier 2019, l'ANSES rendait public le rapport de son comité d'experts¹⁰ concluant « *que les informations et hypothèses évoquées n'apportent pas d'éléments en faveur d'une alerte sanitaire (...) qui pourrait justifier la modification ou le retrait des autorisations de mise sur le marché. Pour autant, l'Anses considère que le dossier n'est pas clos et poursuit les investigations.* »¹¹ Ce rapport est contesté par les chercheurs à l'origine de l'alerte qui, dans une lettre de réponse à l'ANSES le 30/01/2019,

⁵ Tribune - Une révolution urgente semble nécessaire dans l'usage des antifongiques
https://www.liberation.fr/debats/2018/04/15/une-revolution-urgente-semble-necessaire-dans-l-usage-des-antifongiques_1643539

⁶ Mutations in *SDHD*, a Mitochondrial Complex II Gene, in Hereditary Paraganglioma. B. E. Baysal, R. E. Ferrell, J. E. Willett-Brozick, E. C. Lawrence, D. Myssiorek, A. Bosch, A. van der Mey, P. E. M. Taschner, W. S. Rubinstein, E. N. Myers, C. W. Richard, C. J. Cornelisse, P. Devilee, B. Devlin, *Science* **287** (2000) 848 ; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10657297>

⁷ Defects in succinate dehydrogenase in gastrointestinal stromal tumors lacking KIT and PDGFRA mutations. K. A. Janeway, S. Y. Kim, M. Lodish, V. Nosé, P. Rustin, J. Gaal, P. L. Dahia, B. Liegl, E. R. Ball, M. Raygada, A. H. Lai, L. Kelly, J. L. Hornick, M. O'Sullivan, R. R. de Krijger, W. N. Dinjens, G. D. Demetri, C. R. Antonescu, J. A. Fletcher, L. Helman, C. A. Stratakis, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **108** (2011) 314 ; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21173220>

⁸ Mutation of a nuclear succinate dehydrogenase gene results in mitochondrial respiratory chain deficiency. T. Bourgeron, P. Rustin, D. Chretien, M. Birch-Machin, M. Bourgeois, E. Viegas-Péquignot, A. Munnich, A. Rötig, *Nature Genetics* **11** (1995) 144 ; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7550341>

⁹ Compte-rendu de la commission d'enquête sur l'alimentation industrielle, Compte-rendu no 13, séance du 14 juin 2018

¹⁰ <https://www.anses.fr/fr/system/files/PHYTO2018SA0113Ra.pdf>

¹¹ <https://www.anses.fr/fr/content/fongicides-inhibiteurs-de-la-succinate-d%C3%A9shydrog%C3%A9nase-sdhi-%E2%80%99anses-pr%C3%A9sente-les-r%C3%A9sultats-de>

déclaraient regretter 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 établie* ». En septembre 2019, dans une interview accordée à l'hebdomadaire le Point, le directeur général délégué du pôle sciences pour l'expertise de l'Anses, soulignait que « *Nous n'avons pas d'éléments suffisants pour retirer **immédiatement** ces produits du marché* ». Il ajoutait néanmoins que l'ANSES finance désormais « *plusieurs études et d'importants travaux de recherche (...) pour obtenir des réponses, (...) non seulement des travaux expérimentaux, mais aussi des études épidémiologiques pour vérifier si l'exposition à des fongicides SDHI serait associée à un excès de tumeurs.* »

L'actualité scientifique récente éclaire ce dossier sous un jour nouveau. Désormais, la nocivité des SDHI sur l'activité SDH des cellules humaines serait démontrée. Par ailleurs, l'alerte est jugée comme étant fondée scientifiquement par les experts toxicologues sollicités par le cnDAspe. Cette instance officielle indépendante conclut ainsi : « *Les données scientifiques présentées par l'équipe de chercheurs sur les dangers des fongicides SDHI sont de qualité et posent un doute sérieux sur des dangers qui ne sont pas actuellement pris en compte dans les procédures de toxicologie appliquées selon la réglementation européenne concernant la mise sur le marché des produits phytosanitaires. Des incertitudes substantielles demeurent néanmoins sur les risques qui seraient induits chez l'homme lors de l'exposition à cette famille de fongicides, qui appellent la poursuite des recherches et donc des financements dédiés. Cette situation est constitutive d'une alerte.* »

Sur la base de ces observations et de l'importance des enjeux sanitaires relatifs aux produits considérés, nous demandons la saisine de l'Office Parlementaire d'Évaluation des Choix Scientifiques et Technologiques (OPECST). L'Office doit pouvoir conduire son expertise et aborder des questions à l'intersection entre la décision politique et l'expertise scientifique :

- En réponse à l'alerte d'avril 2018, le représentant de l'ANSES répondait dans le quotidien Libération que « *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.* » Cette affirmation est formellement contestée par les chercheurs qui soulignent que les procédures d'évaluation actuelles ne permettent pas de caractériser correctement la toxicité des pesticides présentant un mode d'action visant la mitochondrie. En outre, l'évaluation du niveau d'acceptabilité d'un risque doit pouvoir associer la représentation nationale, en particulier dans le cas considéré ici des SDHI, où la nocivité des produits incriminés pourrait se révéler sur un long terme, empêchant sa mise en évidence dans des délais suffisamment courts pour assurer la protection des personnes, exploitants et travailleurs agricoles premièrement exposés, mais aussi riverains et consommateurs.
- Un deuxième sujet concerne le cadre justifiant de l'activation du principe de précaution. Dans son avis de novembre 2019 sur les SDHI, le cnDAspe invite à élaborer « *un document méthodologique détaillé comportant les conditions minimales d'ordre scientifique pouvant justifier le recours au principe de précaution, notamment pour les substances et mélanges dangereux en cause dans le présent dossier.* ». L'article 5 de la Charte de l'Environnement inscrite dans la Constitution depuis février 2005, stipule en effet « *Lorsque la réalisation d'un dommage, bien qu'incertaine en l'état des connaissances scientifiques, pourrait affecter de manière grave et irréversible l'environnement, les autorités publiques veilleront, par application du principe de précaution, et dans leurs domaines d'attribution, à la mise en*

œuvre de procédures d'évaluation des risques et à l'adoption de mesures provisoires et proportionnées afin de parer à la réalisation du dommage. » Au vu des doutes sérieux pesant sur la pertinence des procédures d'évaluation des risques des SDHI, et de leurs effets à long terme, il paraît nécessaire que la représentation nationale puisse travailler précisément à la définition des procédures d'évaluation des risques et aux conditions minimales pouvant justifier l'application du principe de précaution.

La mise sur le marché de nouveaux produits repose pour l'essentiel sur les déclarations des industriels. Au regard des scandales sanitaires et écologiques révélés ces dernières années, ce processus n'est pas satisfaisant. Il apparaît ainsi que la représentation nationale devrait travailler aux conditions de la levée du secret industriel dans les domaines clés de santé environnementale pour permettre aux services publics de santé et de recherche d'accompagner au mieux la mise sur le marché de nouveaux produits.

Pour conclure, nous rappelons que les SDHI sont aujourd'hui largement utilisés en France comme fongicides en agriculture, mais aussi sur des terrains sportifs. Le faisceau d'arguments convergeant sur leur potentielle nocivité sur l'humain appelle un traitement approfondi de l'alerte lancée par les scientifiques. Les nombreux sujets liés aux SDHI à la frontière entre science et décision politique, justifient d'un travail permettant à la représentation nationale d'approfondir et d'apporter des éléments de réponse aux sujets posés.

C'est pour l'ensemble de ces raisons, qu'il nous a semblé important de vous alerter et de vous inviter à une auto-saisine de l'OPECST.

Certain de l'intérêt que vous pourrez porter à cette situation, nous vous prions d'agréer monsieur, l'expression de nos salutations respectueuses.



Pierre Laurent
Sénateur



Pierre Dharréville
Député