Les SDHi

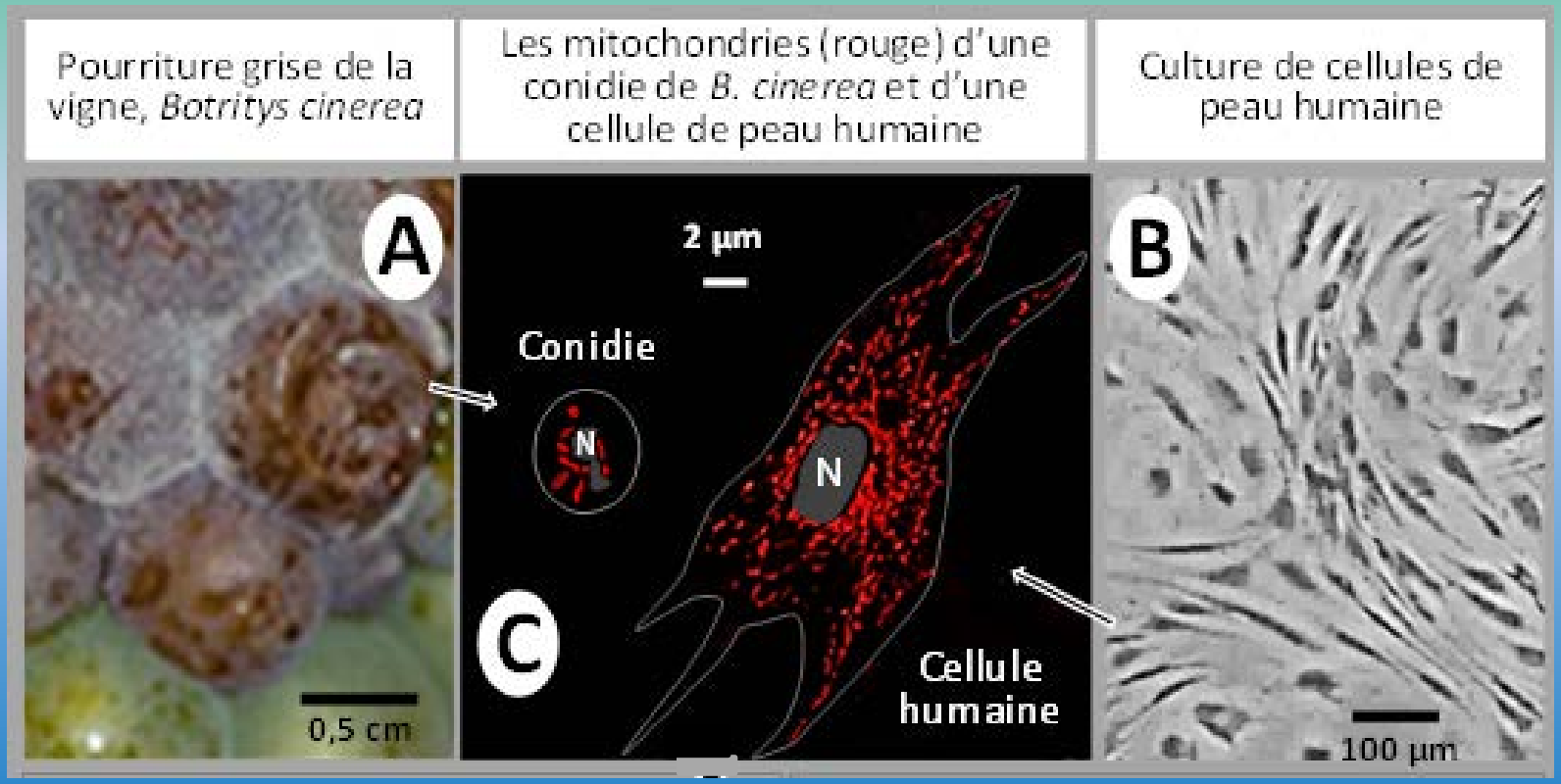
Paule Bénit
Ingénieure de Recherche IR1 INSERM
Pierre Rustin
Directeur de Recherche CE CNRS

INSERM UMR1141, Université Paris-Denis Diderot
Hôpital Robert Debré, Paris 19°

LA CIBLE DES SDHI

Champignons du raisin

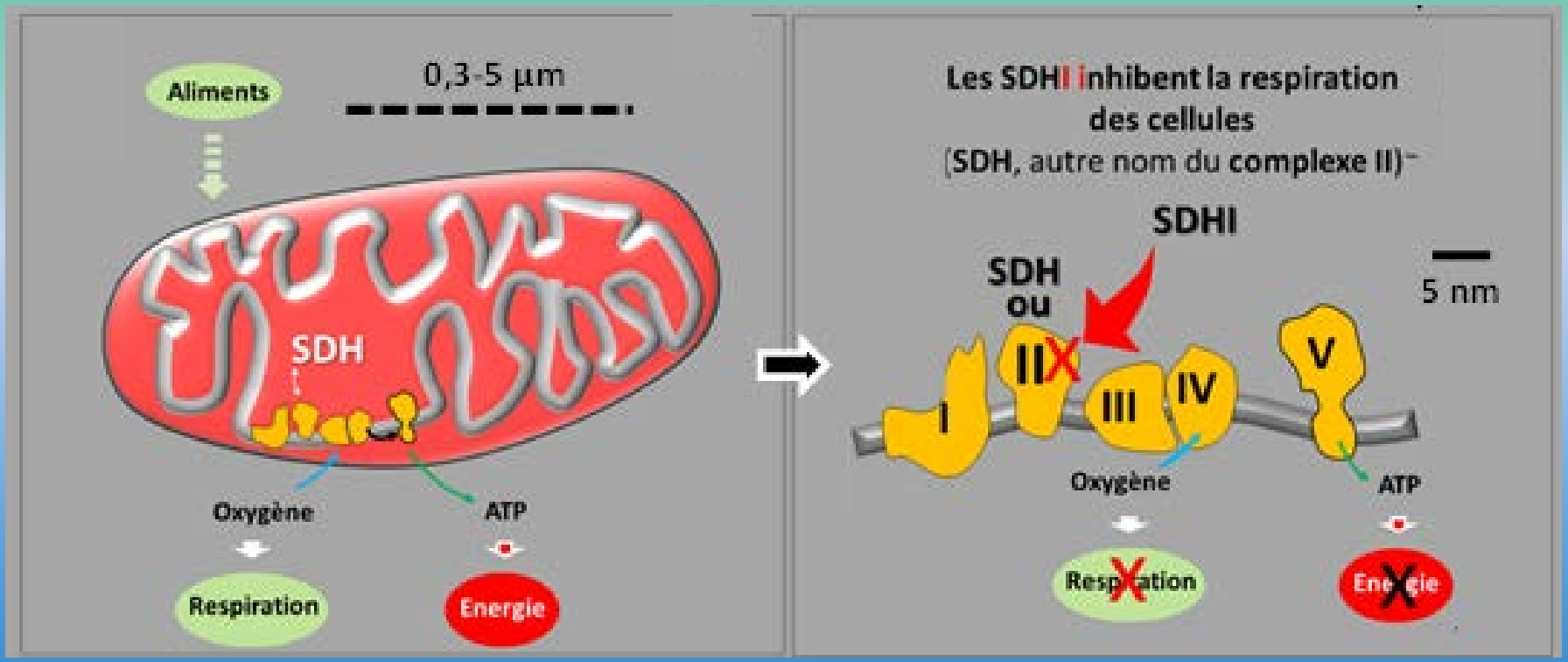
Fibroblastes humains



LA CIBLE DES SDHI

Une mitochondrie

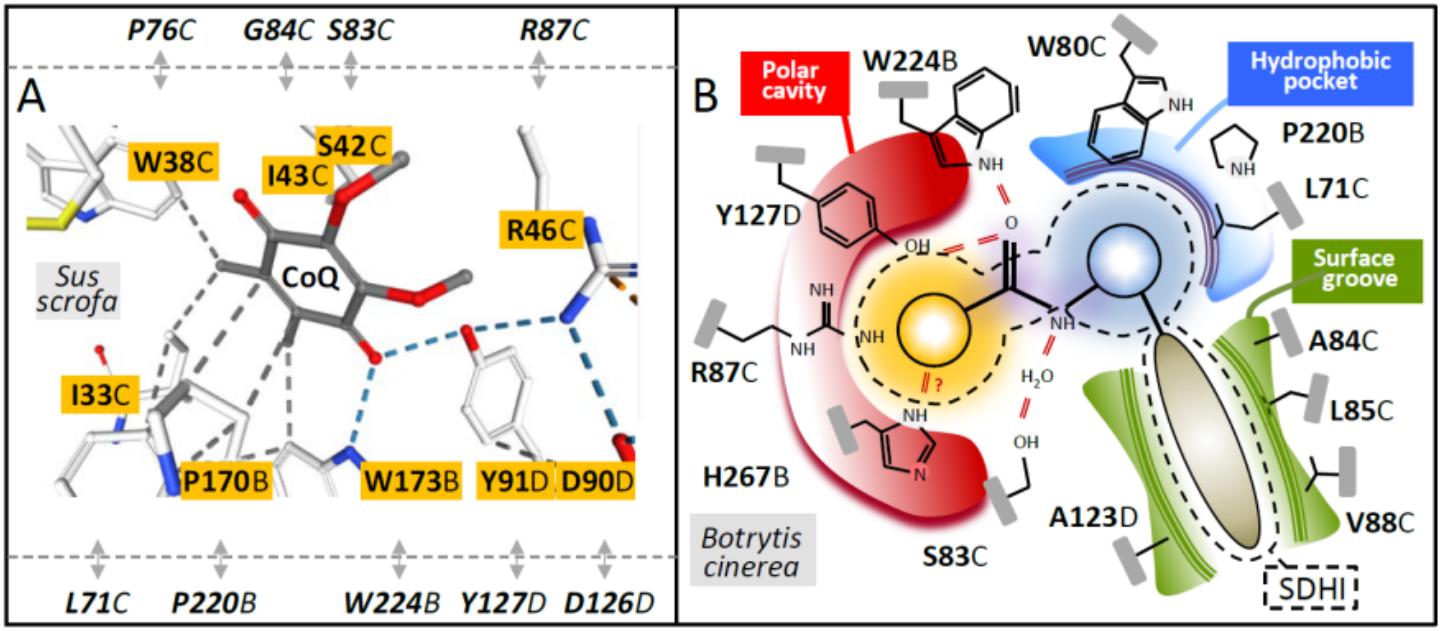
La chaîne respiratoire



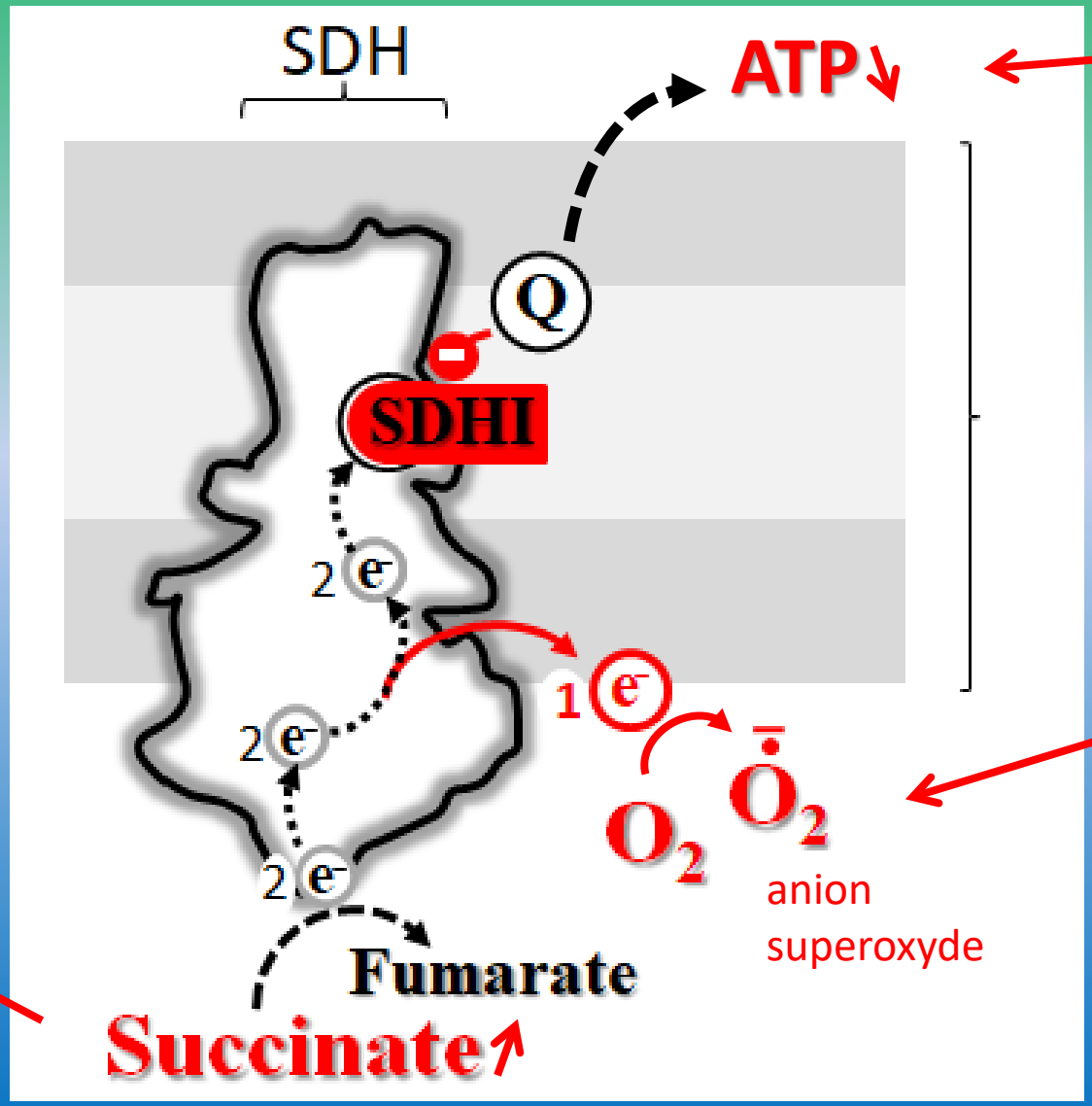
LA CIBLE DES SDHI

Depuis leur mise sur le marché, dans les années 60, n'existe **aucune** polémique scientifique touchant au site d'action des SDHI dérivés de la carboxine

Le site bien connu de fixation des quinones sur la SDH, là où vont les **SDHI**



TROIS CONSEQUENCES ATTENDUES DE L'ACTION DES **SDHI**



1

La cellule ne va plus respirer ou mal

2

Elle va subir un stress oxydatif

3

Elle va accumuler le succinate

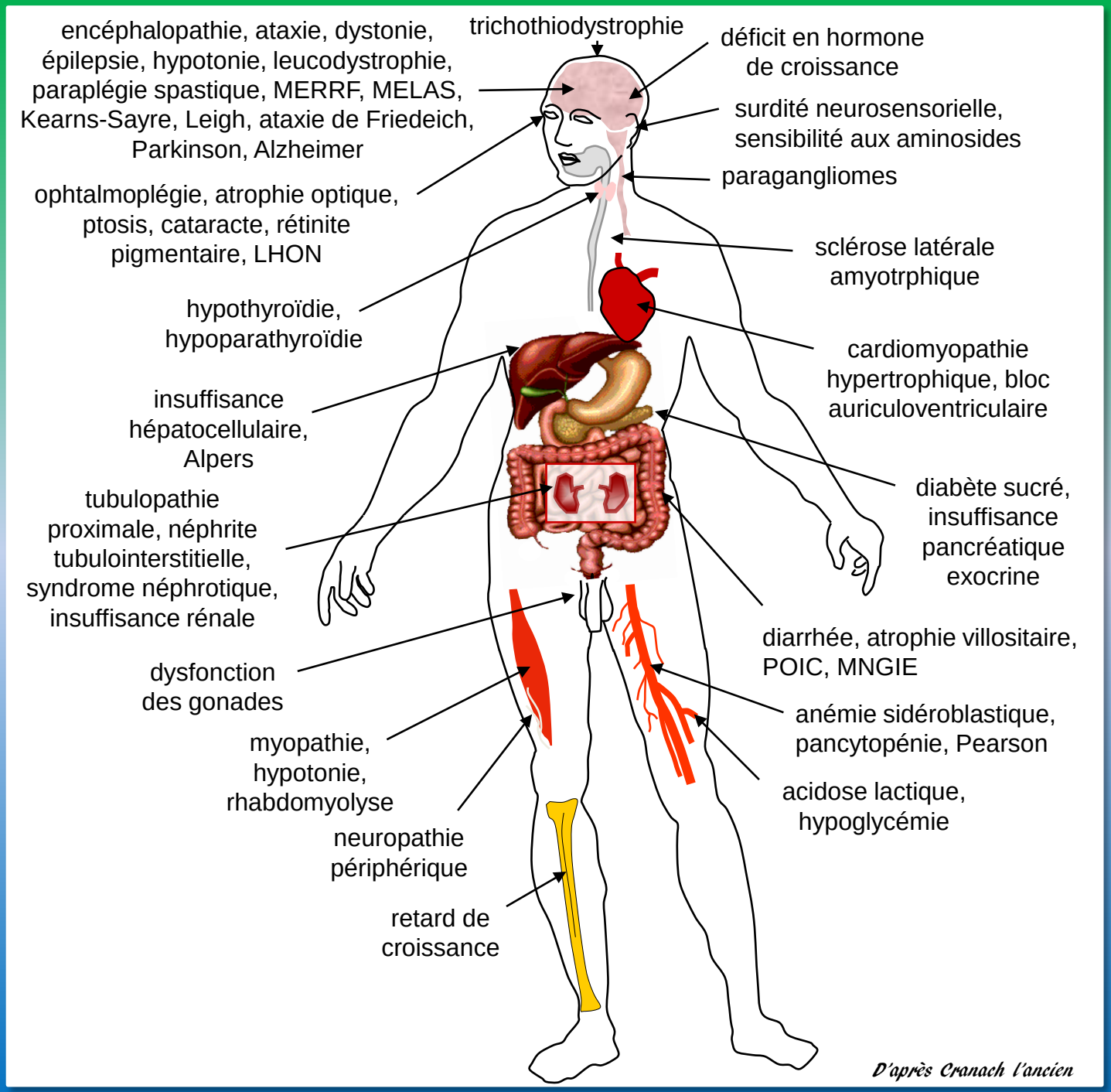
Comment étant biochimistes, généticiens en sommes nous arrivés aux SDHI ?

35 ans contre les maladies mitochondriales

- Jusqu'en **1985,** considérées impossibles

- **2019,** un nombre sans cesse croissant de maladies

- A tout âge
- Tout organe (un ou plus)
- **Evolution** variable selon les individus

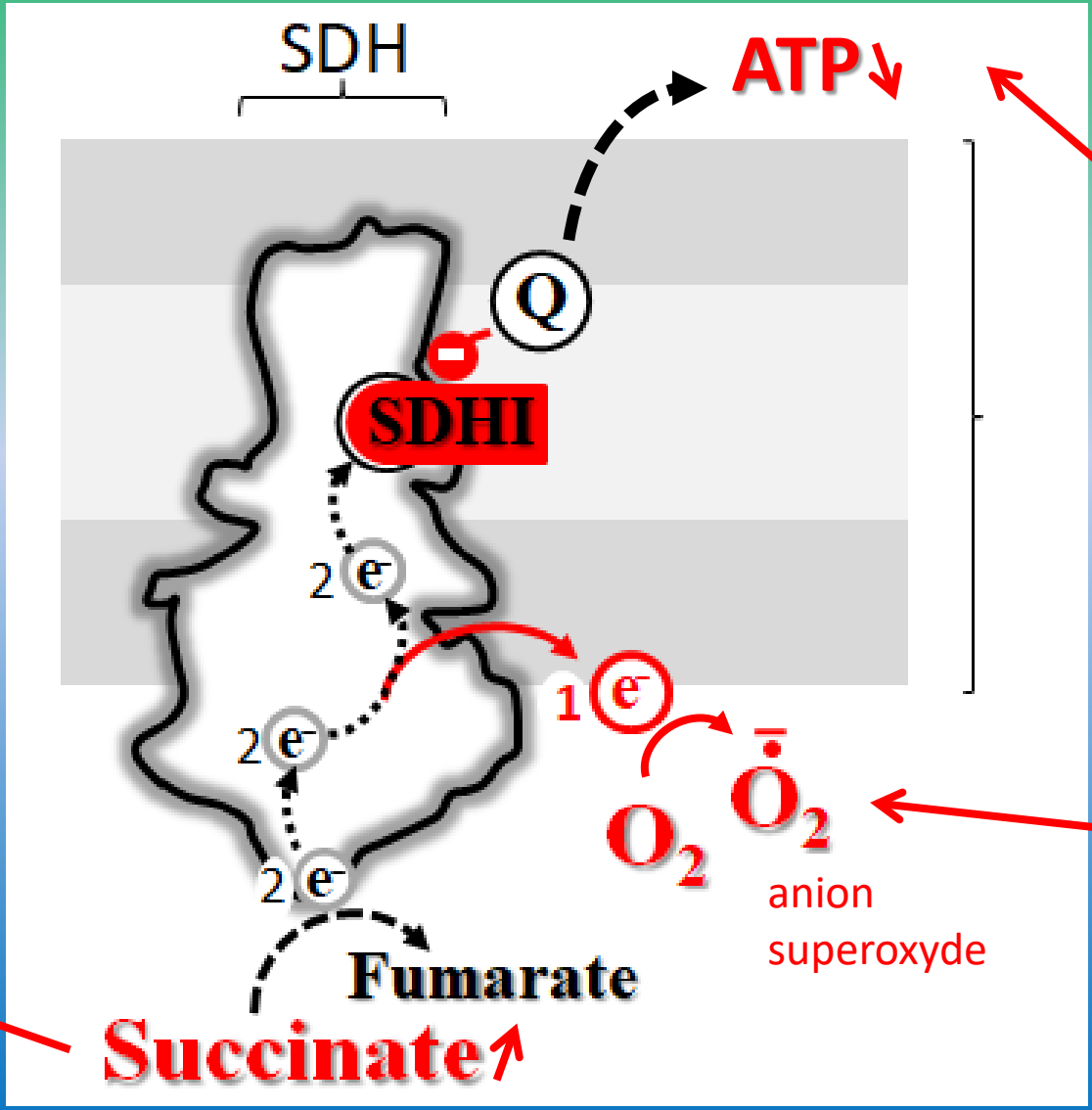


- A tout âge
- Tout organe (un ou plus)
- **Evolution** variable selon les individus

Une foule de questions, aucune thérapie…

35 ans…

TROIS CONSEQUENCES ATTENDUES DE L'ACTION DES **SDHI**



Conséquences selon l'intensité de l'inhibition, neurologiques, musculaires…

1

La cellule ne respire plus ou mal

Atteintes neurologiques, tumeurs

2

Elle va subir un stress oxydatif

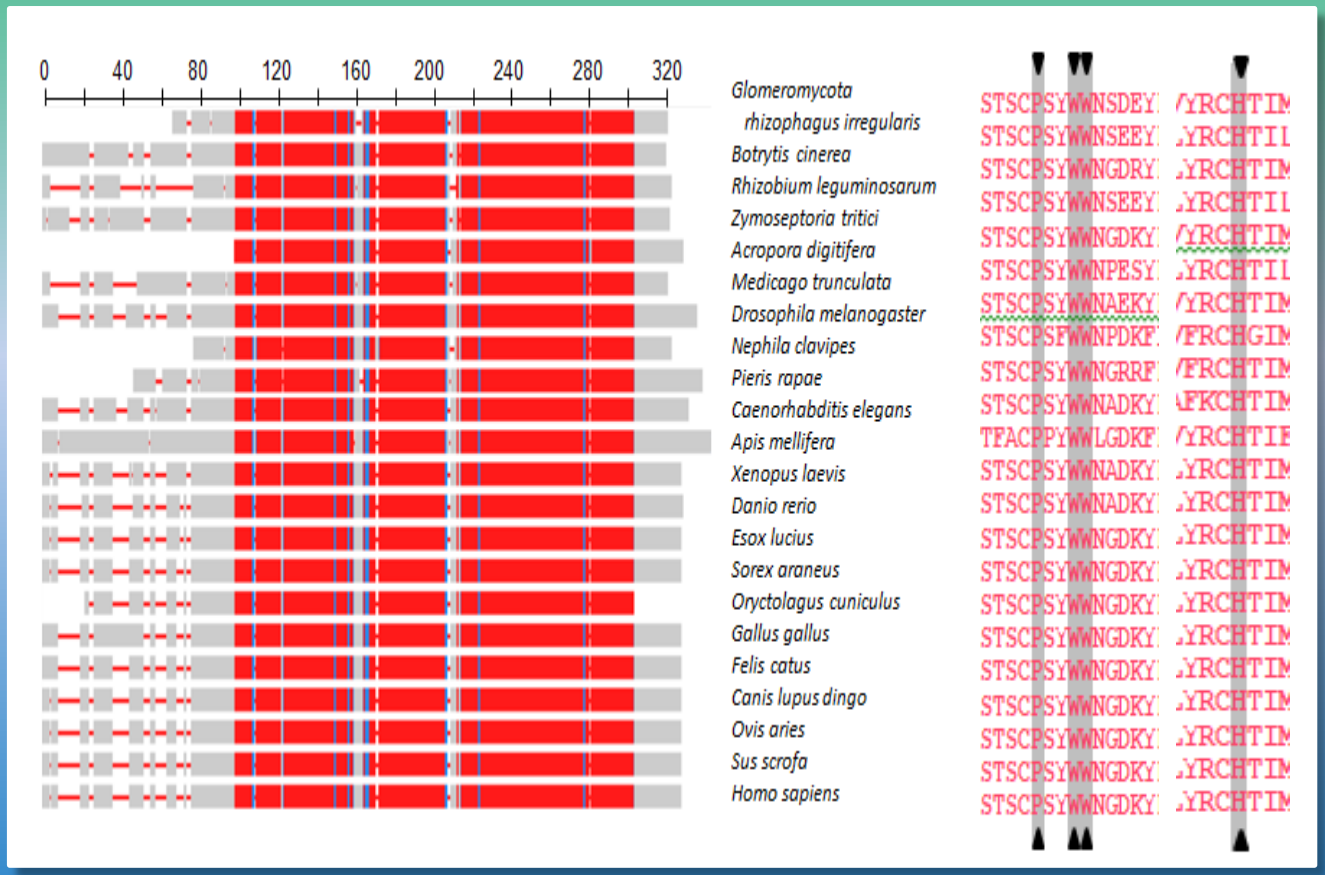
Modification de L'épigénétique (cancer, trouble du développement)

3

Elle va accumuler le succinate

La raison de notre ***angoisse***

(Octobre 2017)



Depuis les années 1950, on sait la SDH très conservée

⇩

SDHI : ne peuvent avoir aucune spécificité d'espèce

SDHB

L'ancêtre d'où sont dérivés les SDHI, la carboxine

Carboxins: powerful selective inhibitors of succinate oxidation in animal tissues.

Mowery PC, Ackrell BA, **Singer** TP.

Biochem Biophys Res Commun. 1976 Jul 12;71(1):354-61. I

PMID: 962926

1976

44 ans !

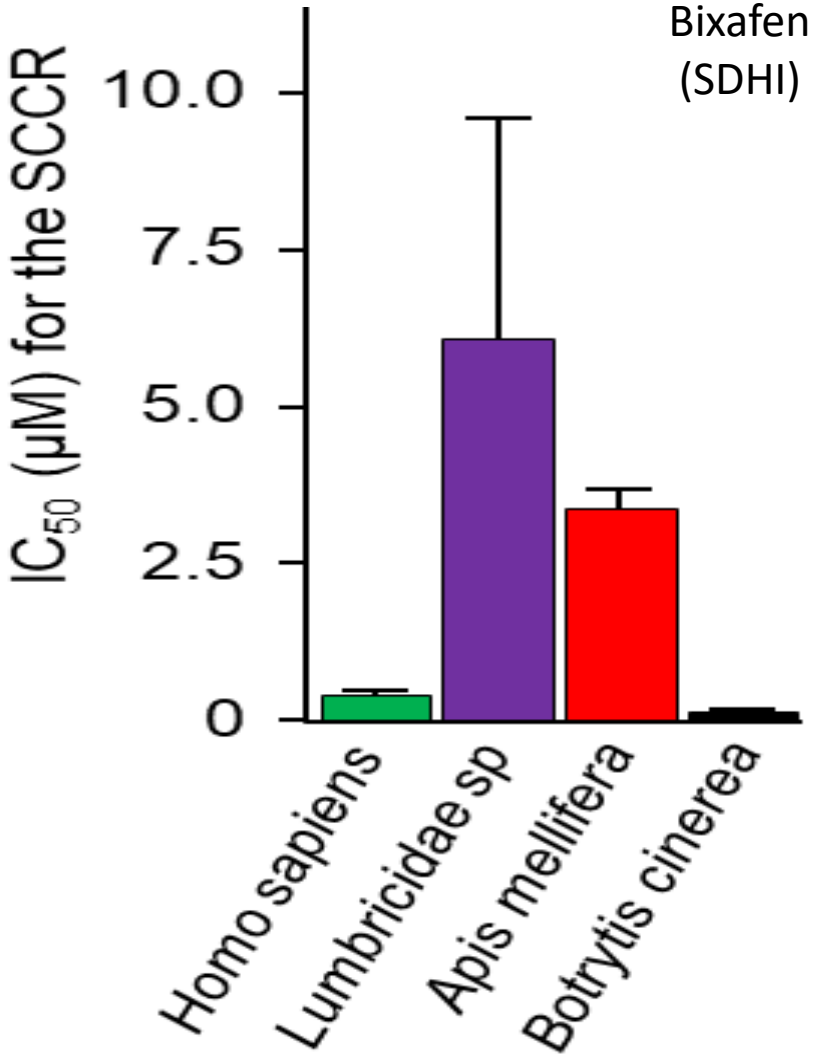
Carboxines: **puissants inhibiteurs** sélectifs de l'oxydation du succinate **dans les tissus animaux**.

T.P. Singer et al. / Biochimica et Biophysica Acta 1271 (1995) 211–219

1995

25 ans !

Ce sont des fongicides à une époque largement répandus sur le blé canadien. Ils représentaient **un danger environnemental majeur** en raison de leur affinité extrêmement élevée pour la succinate déshydrogénase de mammifère.



*Topo ANSES 2018 &
*Bénit et al. (PLoS ONE 2019)

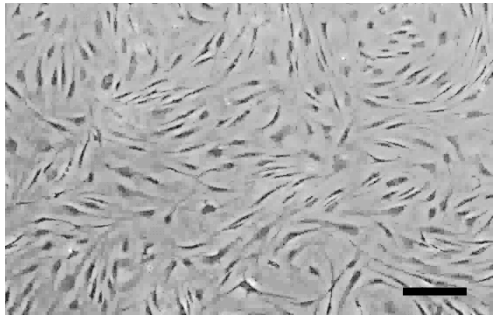
Pas de surprise :
les SDHI inhibent la SDH
quelque soit son origine

Spécificité des pesticides

Un argument de vente

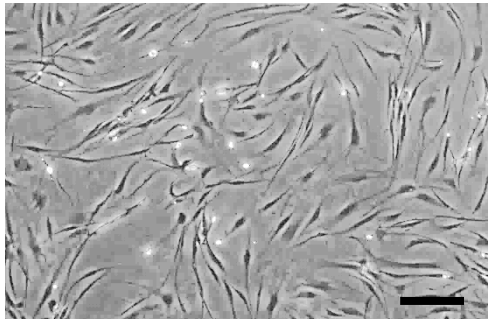
Control fibroblasts

A

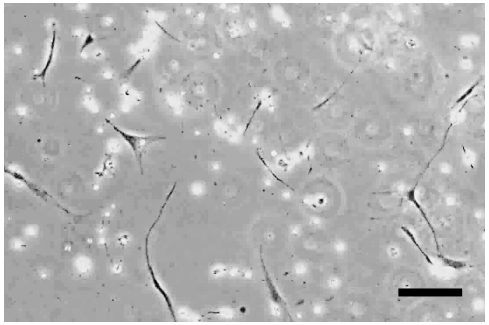


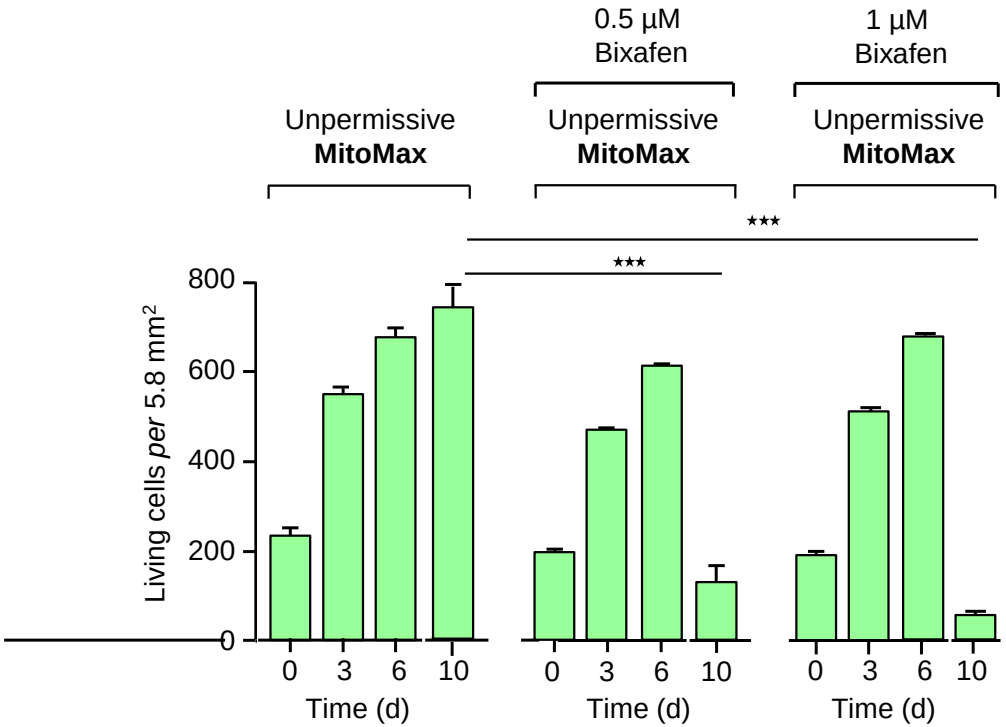
200 µm

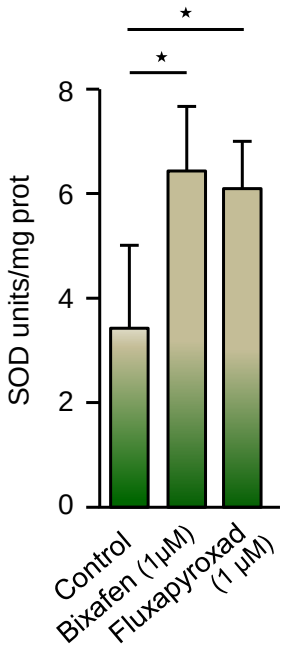
B 1 µM SDHI (Bixafen)

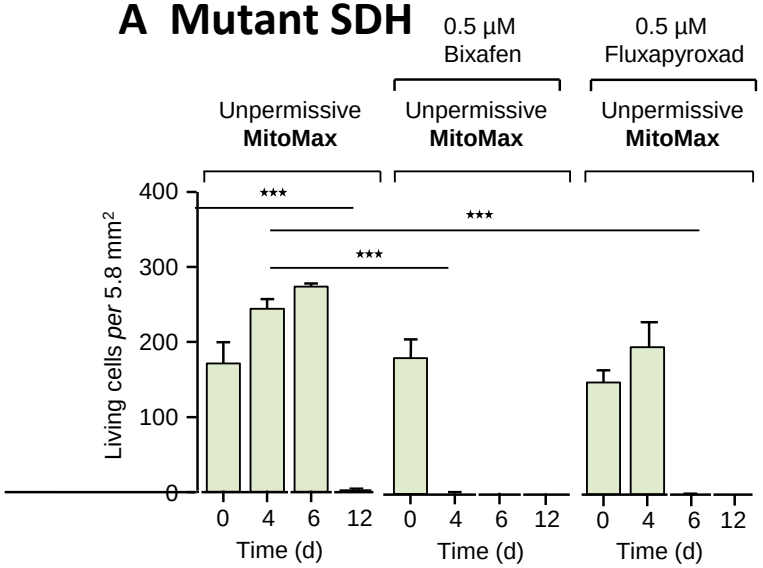


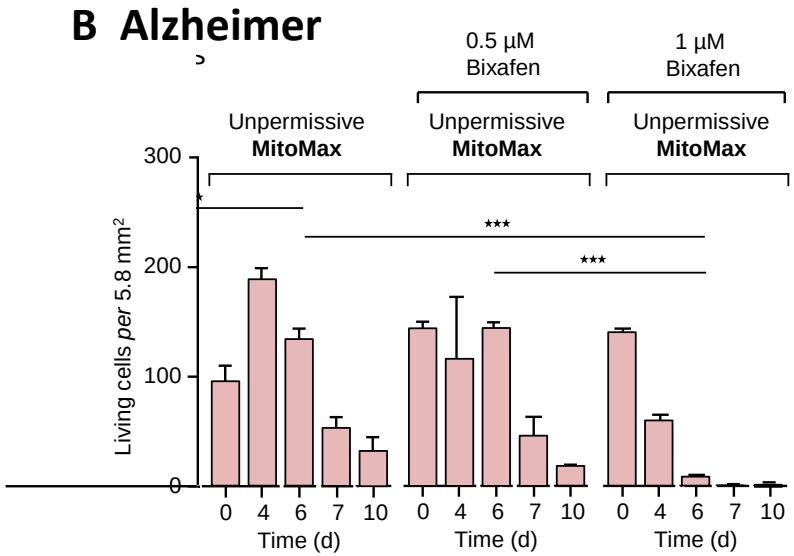
C 5 µM SDHI (Bixafen)

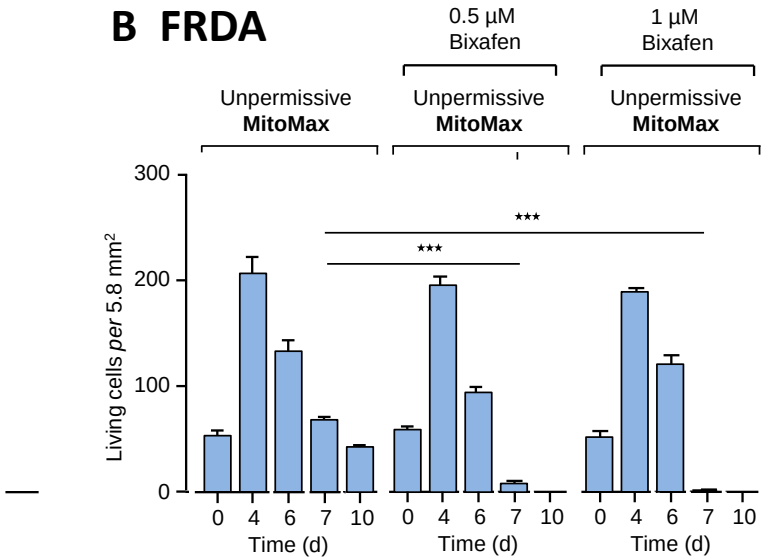












Communiqué AFAF- SDHI

Surseoir à l'utilisation des SDHI : Soutien de l'Association Française de l'Ataxie de Friedreich, AFAF

L'Ataxie de Friedreich est une maladie neurologique évolutive qui commence souvent dans l'enfance ou l'adolescence, devient vite extrêmement invalidante, avec un impact sur l'espérance de vie. Elle touche en France près de 1500 personnes. Il y a souvent plusieurs malades par famille. Cette maladie est très difficile à vivre. A ce jour, il n'existe aucune thérapie efficace.
La seule molécule disponible, l'idebenone, combat le stress oxydatif dans les cellules, et chez une partie des malades et pour un temps, ralentit un peu l'évolution de la maladie. Cette maladie résulte de mutations *affectant le gène codant pour une protéine des mitochondries*, la frataxine. En dehors de ce stress oxydatif, les facteurs intervenant dans la progression si hétérogène de l'Ataxie de Friedreich restent largement ignorés. Les scientifiques pensent que des facteurs environnementaux pourraient jouer un rôle important.

Dans ce contexte, les récents résultats rapportés par une équipe de recherche française* montrant *l'hypersensibilité de cellules de patients atteints d'Ataxie de Friedreich aux SDHI* sont particulièrement inquiétants.
SDHI : Inhibiteurs de la Succinate DésHydrogénase ; la SDH ou complexe II est une enzyme des mitochondries, impliquée dans la respiration cellulaire.

Les SDHI vendus comme fongicides sont destinés à bloquer la respiration des cellules des champignons se développant sur les cultures et leurs produits dérivés. Les SDHI inhibent l'activité d'une enzyme des mitochondries la succinate déshydrogénase (SDH). Ces travaux scientifiques établissent que les SDHI ne présentent aucune spécificité et inhibent la SDH de toutes les espèces d'où elle est extraite, que ce soit le champignon, leur cible, jusqu'à l'homme, en passant par l'abeille ou le ver de terre. Outre ces données biochimiques *in vitro*, les travaux montrent *in situ* que des *cellules humaines intactes mises au contact de SDHI en très faibles doses meurent en quelques jours du fait d'un stress oxydatif.*

En effet les SDHI peuvent bloquer la respiration des cellules, provoquer un stress oxydatif et finalement la mort des cellules. Au cas où les cellules proviennent de

www.afaf.asso.fr/ contact@afaf.asso.fr/ 03.23.58.61.65

"La vie, autrement" - https://youtu.be/4ATBhBc2Pts

Fin 2017 **ALERTE** ⬇

La raison de notre dépit

(après plus de 2 ans)

https://www.liberation.fr › debats

Alerte scientifique sur les fongicides - Libération

15 avr. 2018 · Pour schématiser, les SDHI bloquent la respiration des cellules des champignons (en

2018 : 6 mois après avoir informé l'ANSES, alerte publique

www.action-agricole-picarde.com › ...

Fongicides SDHI : l'Anses réaffirme l'absence d'«alerte sanitaire»

29 juil. 2019 · Aucun élément n'est venu confirmer l'existence d'une alerte sanitaire» concernant les fongicides SDHI, a réaffirmé l' Anses ...

2018 : l'ANSES affirme « pas d'alerte », une conclusion réaffirmée début 2019

www.leslilasecologie.fr › 2019/10

L'Anses n'a pas pris la mesure du drame des SDHI - Les Lilas Ecologie : Blog des ...

4 oct. 2019 · La famille des pesticides SDHI est-elle dangereuse au point de devoir être retirés du marché ? L'Agence nationale de sécurité ...

Début 2019 : Et pourtant l'écocide est là

www.cnrs.fr › les-fongicides-sdhi-so...

Les fongicides SDHI sont toxiques pour les cellules humaines | CNRS

7 nov. 2019 · Ces composés, inhibiteurs de la SDH, sont appelés SDHI. ... En effet, l'équipe de recherche dirigée par Pierre Rustin, ...

Fin 2019 : Les données initiales pleinement confirmées

https://www.lemonde.fr › Planète

Pesticides SDHI : l'avertissement des chercheurs validé

19 nov. 2019 · Des affiches anti-SDHI, lors d' une manifestation à Langouët afin de ... L'Anses a réagi

Fin **2019** : La cnDAPse contredit l'ANSES et valide l'alerte ➡ Début 2020 **OPESCT**

1- Aucune spécificité d'espèces
2- Pas de spécificité de cibles
3- Non valeur des tests réglementaires
4- Substances voisines retirées

Et puis on ment aux agriculteurs !

MONSANTO

Demonstration Report

MONSANTO LEARNING CENTER AT MONMOUTH, IL

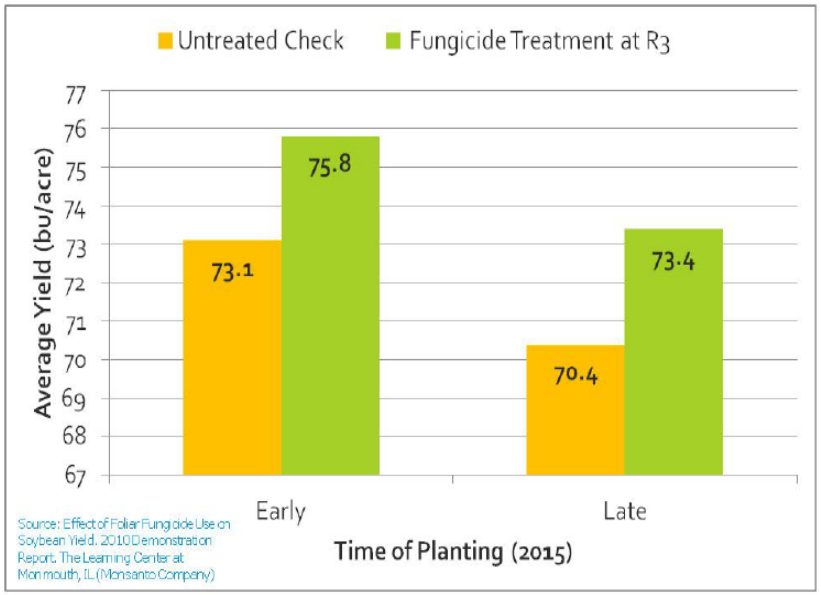


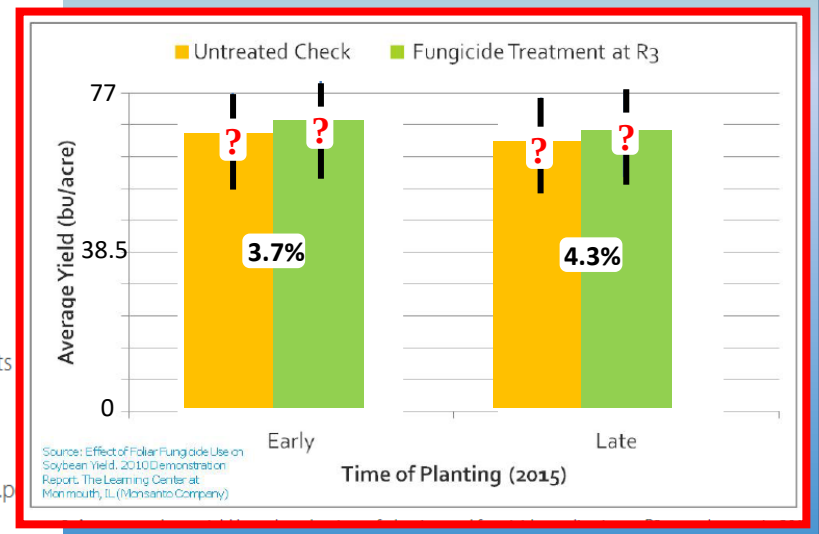
Figure 2. Average soybean yield based on the time of planting and fungicide application at R3 growth stage in 2015.

- May 14, 2015 planting date provided a yield advantage compared to the June 2, 2015 planting date across treatments (Figure 2).
- Adding a fungicide application at R3 growth stage increased yield potential.

(http://www.monsanto.com/products/documents/learning-center-research/2015/fungicide%20application%20yield%20response%20by%20soybean%20planting%20dates%20-%20mlc.p

In 2010 at the Monsanto Learning Center at Monmouth, Illinois, the earlier planting demonstrated an average yield

La vérité



- **1 SDHI (non précisé) en mélange avec une Strobilurine, un autre inhibiteur de la respiration**
- **Culture de Soja**

Web Monsanto

https://monsanto.com/app/uploads/2017/05/fungicide-response-planting-date-soybean.pdf

Merci