

Tests défectueux, les autorisations de mises sur le marché des SDHI sont injustifiées et condamnables

Paule Bénit, Inserm, & Pierre Rustin, CNRS

Inserm U1141 – Hôpital Robert Debré, Paris

Avec deux ans de retard sur notre alerte concernant les SDHI (pesticides inhibiteurs de la succinate déshydrogénase bloquant la respiration des cellules, vendus comme fongicides) reconnaître comme Mr Genet, président de l'ANSES, vient de le faire dans une interviewⁱ à l'agence AGRA (média destiné à l'industrie, au secteur agroalimentaire et agricole) que les tests réglementaires sur cellules sont inadaptés pour tester les SDHI, ou incidemment toute autre substance visant la respiration des cellules, constitue un premier pas important. En effet ces tests utilisés depuis des dizaines d'années génèrent des données sur lesquelles se sont appuyées les autorités françaises et européennes pour accorder les autorisations de mise sur le marché (AMM) des SDHI. Cette reconnaissance tardive devrait remettre directement en question la validité des AMM qui ont été accordées sur la base de tests jugés désormais inadaptés.

Actuellement, les tests réglementaires réalisés se déroulent dans des conditions où il est établi depuis 1990 qu'un blocage de la respiration des cellules, comme celui potentiellement induit par les SDHI, sera masquéⁱⁱ. De la même façon, nous avons dénoncé à plusieurs reprises, et dès 2018, les conclusions rassurantes, mais erronées, tirées des tests réalisés sur des rongeurs. De fait toutes les données scientifiques, nombreuses, accessibles, publiées depuis plus de 10 ans, établissent que l'utilisation des rongeurs est inadaptée au cas des SDHIⁱⁱⁱ. En effet un blocage de la SDH chez le rongeur n'entraîne pas la formation des tumeurs observées chez l'homme, même si le déficit est sévère et induit dans le tissu cible. Il serait cohérent que l'ANSES remette en cause au plus vite ces tests *in vivo* qui n'ont pas de base scientifique. En parallèle, l'inaccessible ne saurait s'opposer aux mesure de précaution. Il convient par exemple de tenir compte que, comme le notait Mr Genet lors de l'audition par l'OPECST, l'exposition possible à plus de 600 substances rend désormais hors d'atteinte une approche systématique des effets croisés de ces substances, incluant les SDHI (152 préparations contenant des SDHI en vente en France à ce jour)^{iv}, effets connus sous le nom d'effet cocktail. De la même façon, nous savons depuis plus de dix années que les mécanismes touchant à l'épigénétique cellulaire (la régulation de l'expression des gènes) peuvent être largement perturbés en cas de modification de l'activité de la SDH, et constituer une source de perturbation de la différenciation des cellules (anomalie du développement) et de la prolifération cellulaire (formation de tumeurs)^v. L'impact d'éventuelles modification de l'épigénétique par les SDHI n'est pas actuellement requis dans les tests réglementaires. Toutefois sachant que la compréhension de ces phénomènes, extraordinairement complexes *in vivo*, en est qu'à son balbutiement, proposer d'attendre la réalisation de telles études avant d'agir apparaîtrait dilatoire.

A ce jour, il convient d'admettre, comme l'ont récemment fait 450 scientifiques et/ou médecins dans une retentissante tribune dans le journal *Le Monde*^{vi}, que les données déjà accessibles pointent la toxicité des SDHI. En laboratoire, la toxicité des SDHI conduisant à des malformations, à la mort ou à la formation de tumeurs, est observée pour un nombre conséquent d'espèces (chlorelles, vers de terre, nématodes, abeilles, poissons, batraciens, rongeurs)^{vii}. Dans le milieu naturel, mêlés à d'autres facteurs (autres pesticides, en particulier autres substances mitochondriotoxiques visant les fonctions mitochondriales), tous désormais difficilement dissociables les uns des autres, les SDHI doivent être mentionnés comme étant parmi les facteurs intervenant dans l'écocide auquel nous assistons désormais, écocide qui touche les vers, les insectes, les oiseaux, les batraciens, etc.

La confusion des facteurs susceptibles d'intervenir dans ce grave écocide se retrouvera dans les études rétrospectives d'effets éventuels des SDHI sur des cohortes humaines (études initiées pour un coût de 450 000 euros^{viii}). On peut ainsi dès maintenant prédire l'absence de résultats concluants obtenus à partir de telles études avec au mieux la mise en avant de corrélations incertaines. Il est possible cependant d'observer dès maintenant l'augmentation des maladies de Parkinson, d'Alzheimer, ou de la Sclérose Latérale Amyotrophique (Maladie de Charcot)^{ix}, augmentation qui est malheureusement compatible avec les conséquences attendues d'une perte d'activité très partielle des mitochondries telle qu'elle pourrait résulter d'une exposition aux SDHI et autres agents touchant la respiration cellulaire.

Finalement, en regard de ces risques importants et difficilement contestables et d'une toxicité établie dans un nombre croissant de situations, y compris aux doses trouvées dans l'environnement, l'usage, largement injustifié au vu de l'absence de bénéfices significatifs établis des SDHI sur les rendements agricoles^x, devrait être urgemment reconsidéré. En particulier l'usage préventif qu'il est fait des SDHI devrait être totalement proscrit.

Avec un mécanisme d'action parfaitement bien identifié, visant une cible (la SDH) présentes dans quasi tous les organismes vivants, dont la perturbation est connue chez l'homme pour entraîner des conséquences dramatiques, et l'usage de tests réglementaires désormais reconnus inadaptés, il convient de reconsidérer l'usage qui est fait de ces substances SDHI, de sursoir à titre conservatoire au niveau national aux AMM, avant d'obtenir leur retrait au niveau européen.

ⁱ AGRAPRESS coût abonnement 2270 €

ⁱⁱ <http://endsdhi.com/wp-content/uploads/2020/01/le-site-final-1.pdf>

ⁱⁱⁱ Lepoutre-Lussey C, Thibault C, Buffet A, Morin A, Badoual C, Rustin P, Ottolenghi C, Janin C, Castro-Vega LJ, Trapman J, Gimenez-Roqueplo AP, Favier J. 2015 From Nf1 to Sdhb knockout: Successes and failures in the quest for animal models of pheochromocytoma. *Mol Cell Endocrinol* 2016 Feb 5;421:40-8

^{iv} <http://endsdhi.com/wp-content/uploads/2019/10/liste-produits-contenant-SDHI-et-rot-Pour-le-Site2.pdf>

^v Bénit P, Letouze E, Rak M, Aubry L, Burnichon N, Favier J, Gimenez-Roqueplo AP, Rustin P. 2014. Unsuspected task for an old team: Succinate, fumarate and other Krebs cycle acids in metabolic remodelling. *BBA Bioenergetics* 1837, 1330-1337 ; Letouze E, Martinelli C, Lorient C, Burnichon N, Abermil N, Ottolenghi C, Janin M, Nguyen T, Benit P, Bertherat J, Amar L, Rustin P, De Reynies A, Gimenez-Roqueplo AP, Favier J. 2013 SDH mutations establish a hypermethylator phenotype in paraganglioma. *Cancer Cell* 23:739-52)

^{vi} <http://endsdhi.com/2-ans-apres-le-nouvel-appel-contre-les-sdhi>

^{vii} <http://endsdhi.com/aller-plus-loin/articles-de-recherche>

^{viii} <http://www2.assemblee-nationale.fr/15/les-delegations-comite-et-office-parlementaire/office-parlementaire-d-evaluation-des-choix-scientifiques-et-technologiques>

^{ix} <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2018/maladie-de-parkinson-2-fois-plus-de-cas-en-25-ans>; <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-neurodegeneratives/maladie-d-alzheimer-et-autres-demences>; <https://www.santepubliquefrance.fr/revues/articles-du-mois/2017/agriculture-et-incidence-de-la-maladie-du-motoneurone-une-etude-nationale-francaise>

^x <http://endsdhi.com/wp-content/uploads/2020/03/Topo-mis-a-jour-visite-anses.pdf>