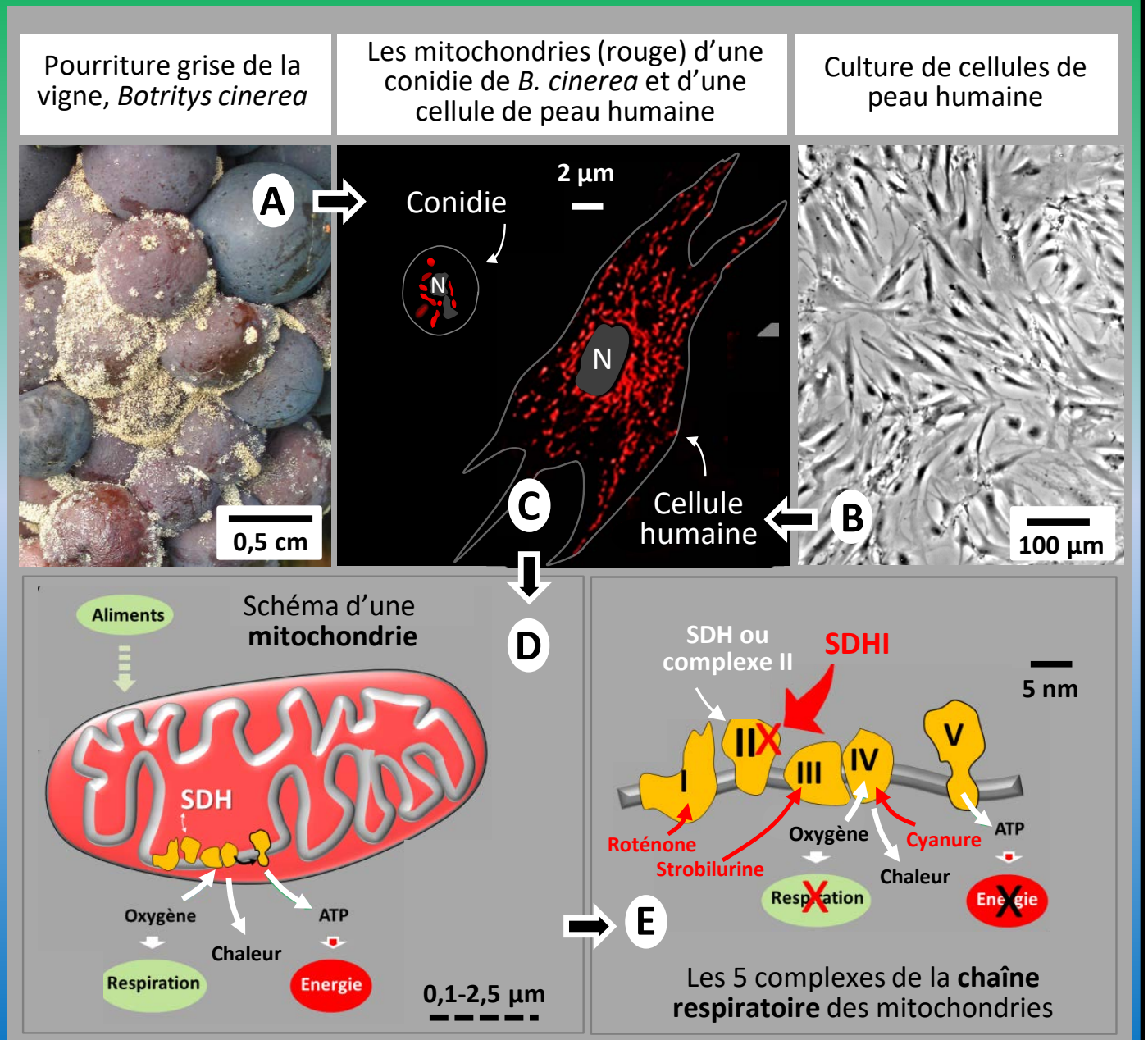
Les SDHi

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

Groupe *Pathophysiologie et Thérapie des Maladies Mitochondriales*
Responsable *M Rak ; INSERM UMR1141, Université Paris-Denis Diderot*
Hôpital Robert Debré, Paris 19°

LA CIBLE DES SDHI

Revue des Œnologues
(Bénit & Rustin ; à paraitre)

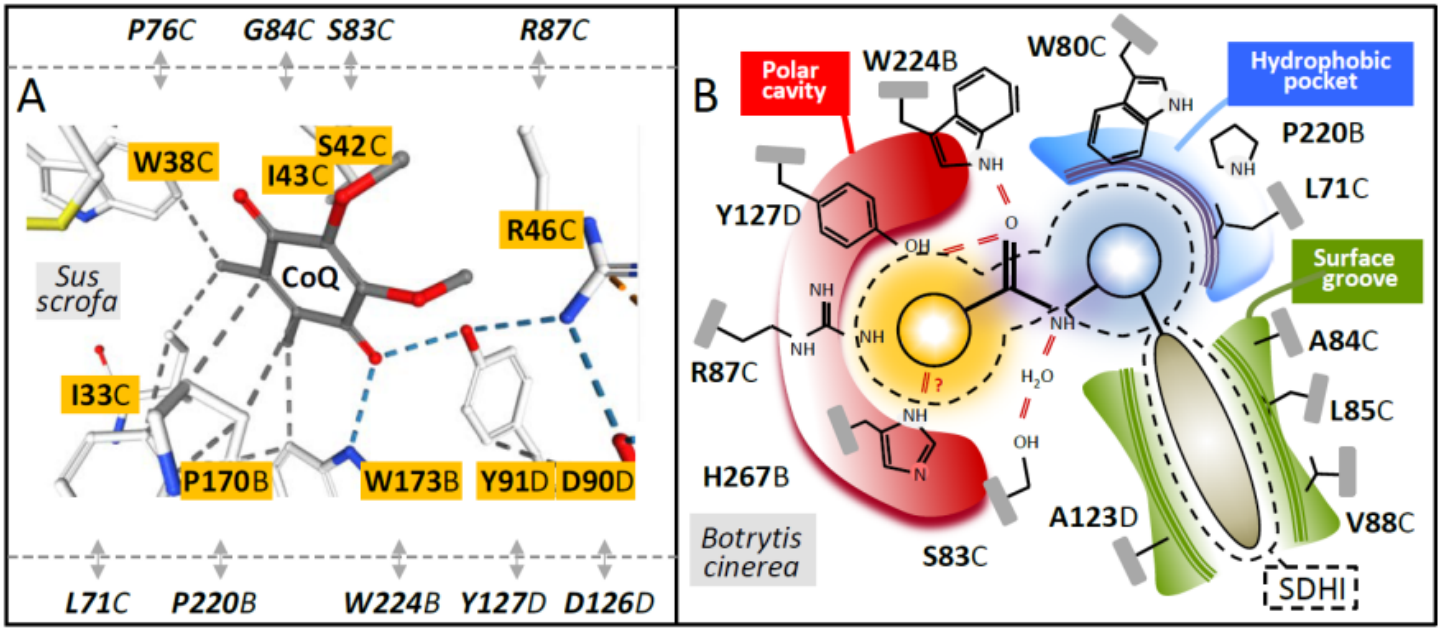


Dans le champignon **(A)**, dans les cellules humaines **(B)**, dans les cellules de tous les êtres vivants, on trouve des mitochondries (en **C**, en rouge : conidie de champignon ou cellule humaine). Grossie et schématisée **(D)**, une mitochondrie est une sorte de sac à double membrane, la membrane interne portant la chaîne respiratoire (CR). La CR **(E)** permet de « brûler » en présence d'oxygène les produits provenant de l'alimentation pour en extraire l'énergie libérée sous forme de chaleur et d'ATP. L'énergie de l'ATP est utilisée dans toutes les activités du vivant : bouger, respirer, penser… La CR est constituée d'1 ensemble de protéines réunies en 5 complexes dont le second (CII appelé aussi SDH, succinate déshydrogénase) est visé par les SDHI. Les SDHI en inhibent l'activité et vont ainsi perturber la respiration des cellules. D'autres pesticides, comme la roténone, les strobilurines, ou le cyanure, agissent aussi en étouffant les cellules.

LA CIBLE DES SDHI

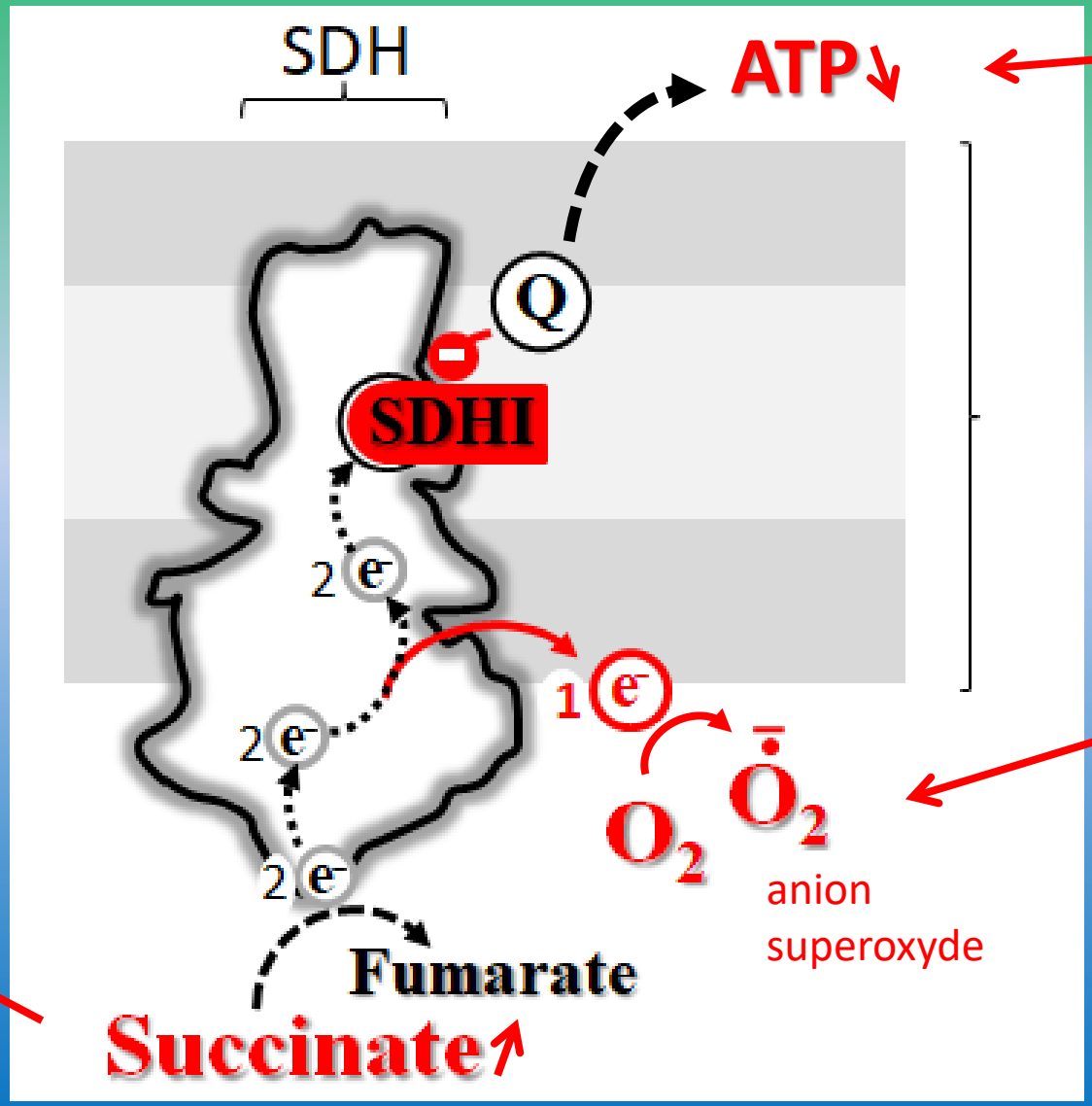
Depuis leur mise sur le marché, dans les années 60, n'existe **aucune** polémique scientifique touchant au site d'action des SDHI dérivés de la carboxine

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



LA CIBLE DES SDHI

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



1

La cellule ne va plus respirer ou mal

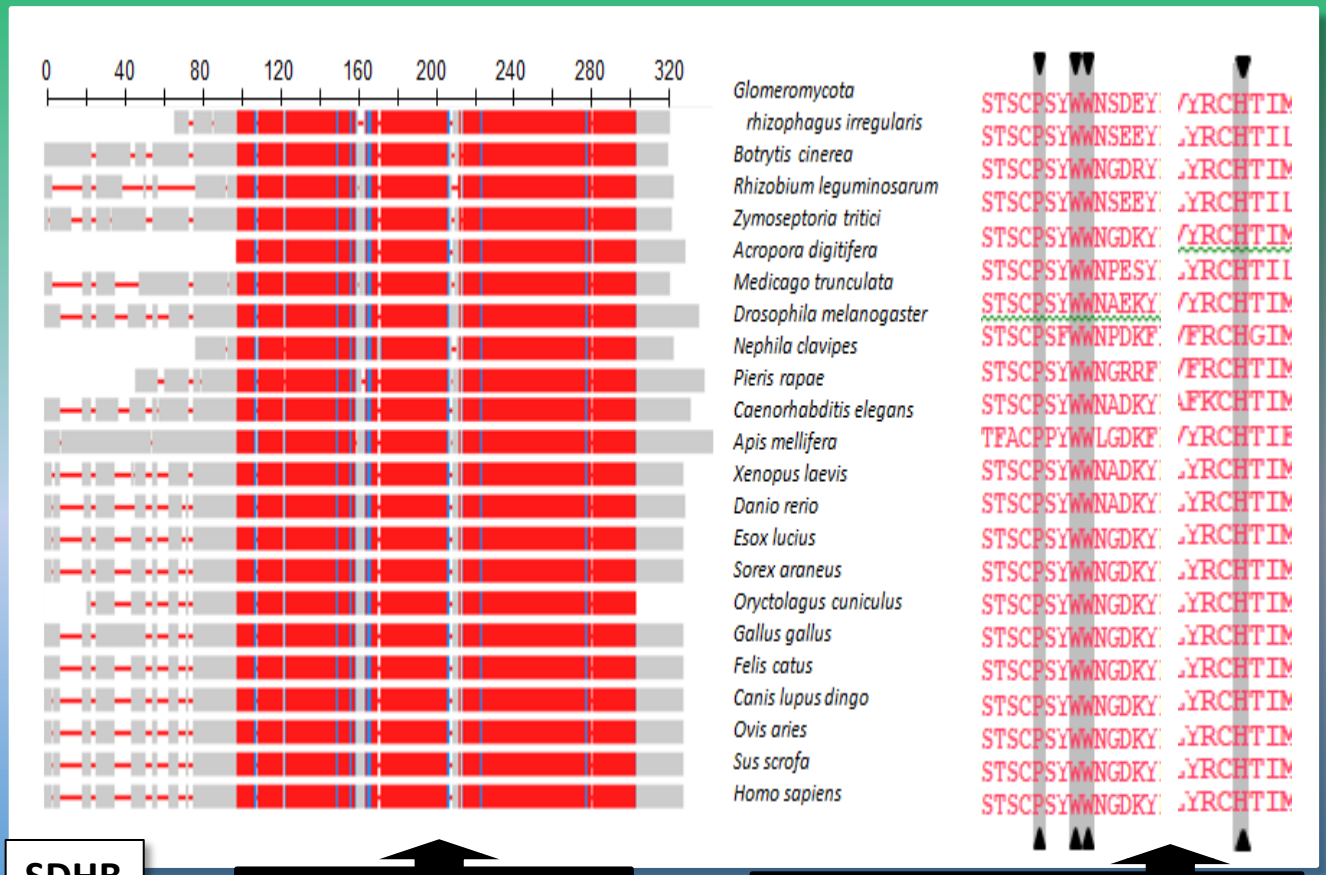
2

Elle va subir un stress oxydatif

3

Elle va accumuler le succinate

*Les raisons de notre **angoisse*** *(Octobre 2017)*



SDHB

En rouge, la conservation des séquences génétiques

Les flèches noires indiquent la similitude des acides aminés des protéines

Depuis les années <u>1950</u>, on sait la SDH extrêmement conservée

⇩

SDHI : ne peuvent avoir aucune spécificité d'espèce

Si ajoute *1) un usage « conseillé » **en préventif** ; Résultat émergences de **résistances** et de souches multirésistantes susceptible d'attaquer d'autre espèces (hommes ?); 2) Une nouvelle génération **pire** que la première : cancérogène et non-spécifique de la SDH*

Environnement : un constat peu discuté

Overhaul environmental risk assessment for pesticides

Align regulation with environmental reality and policy

SCIENCE sciencemag.org

By C. J. Topping[1], A. Aldrich[2], P. Berny[3]

Among aspects of agricultural intensification that have been criticized for negative impacts on biodiversity

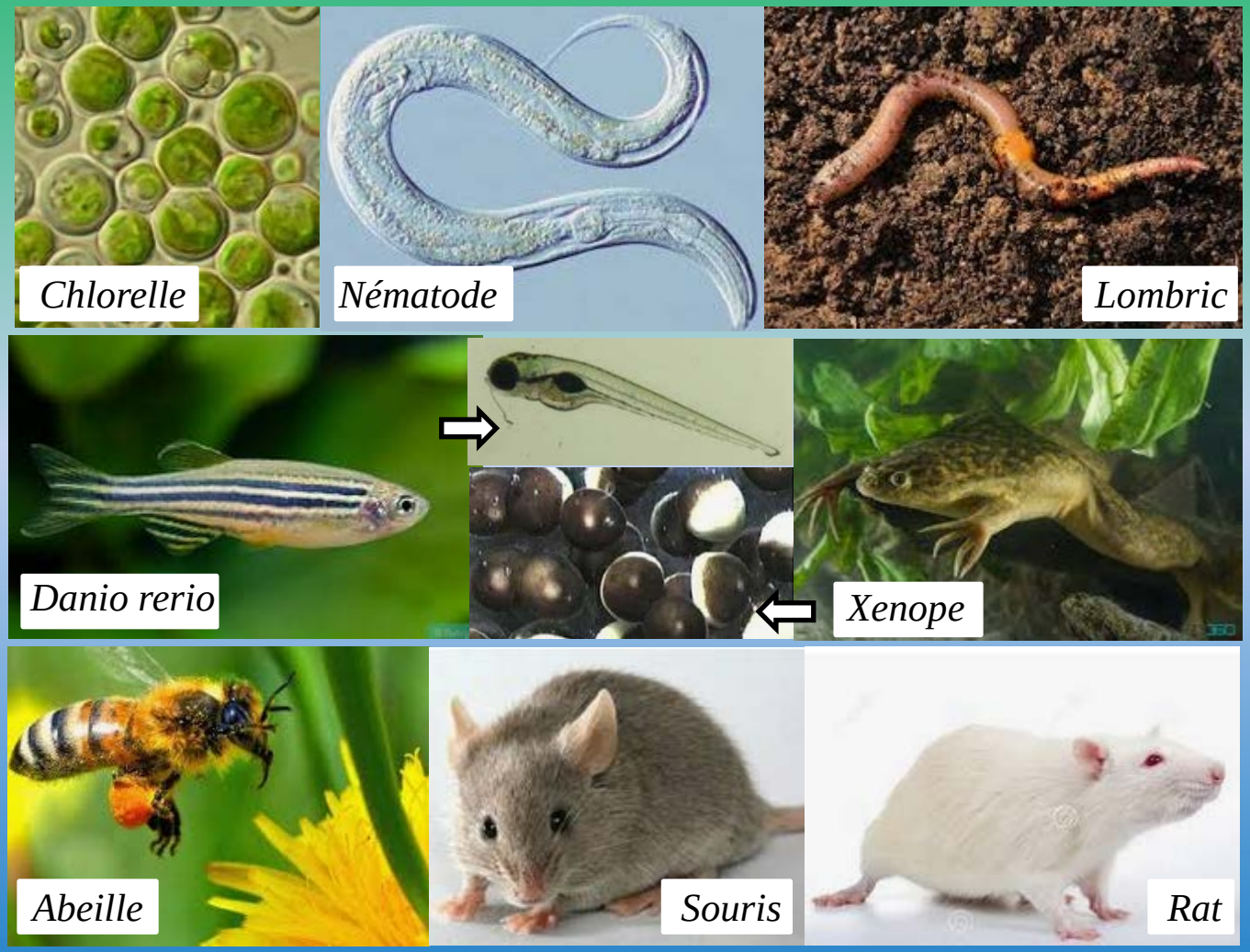
stressors that have intensified in recent years, such as climate change, habitat destruction, and increasing landscape homogeneity, the combination of which can aggravate effects of pesticides in nature.

Le constat : l'Ecocide touche la micro-faune, les chaines alimentaires, la faune, sur terre, dans l'air, dans les eaux douces ou salées, tout est plus ou moins touché.

Le rôle des Pesticides :

- Mieux dans les pays moins exposés *(Cuba vs Floride)*.
- Lente et partielle restauration si arrêt.

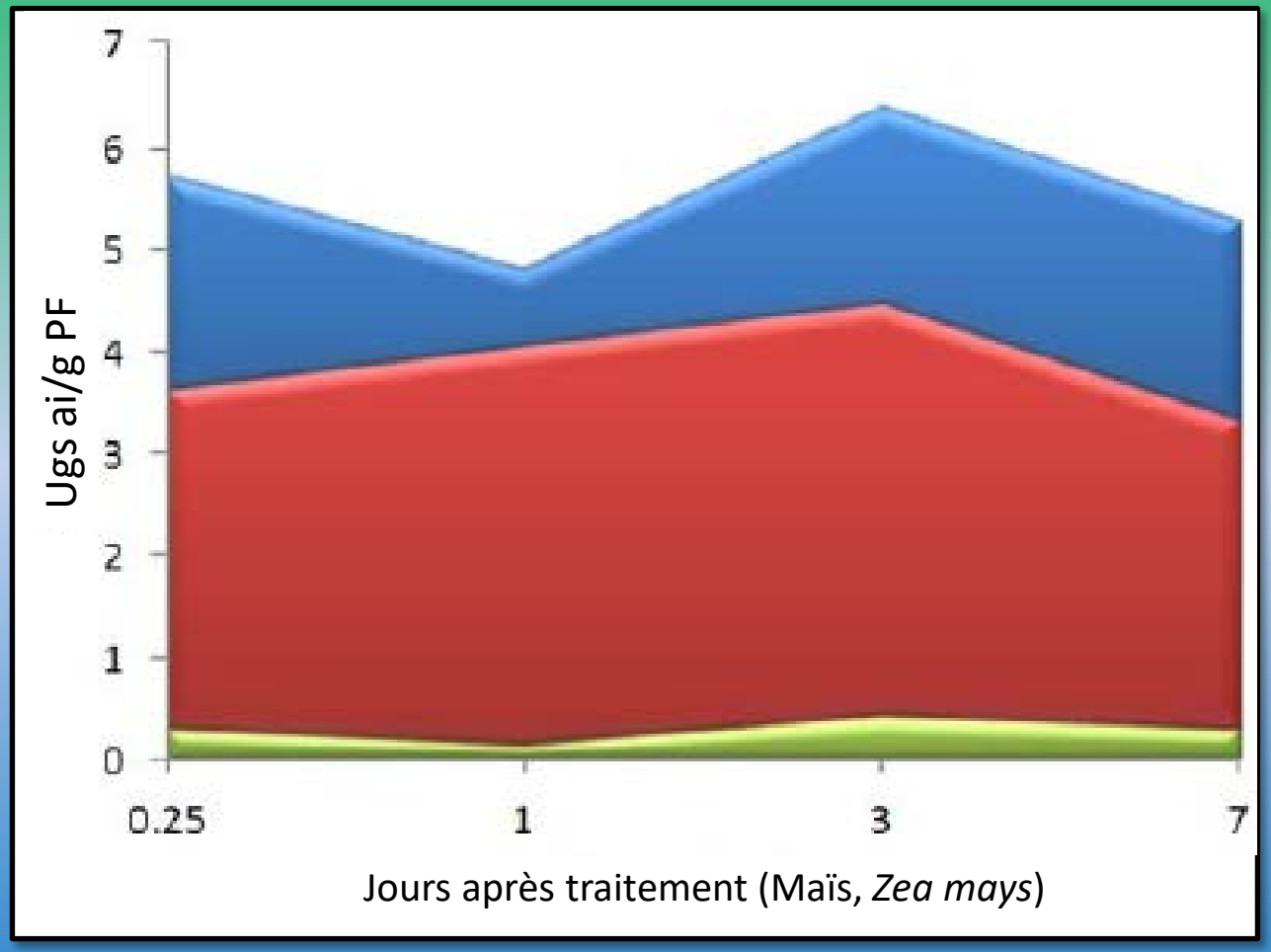
● *En laboratoire*, SDHI : nombreuses données publiées, toxicité établie chez les vers, les batraciens, les poissons, les rongeurs, etc

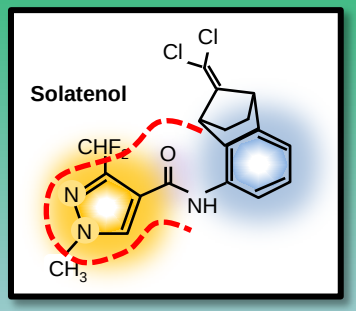


Bien assez pour retirer les A.M.M.

Références : *In* Bénit et al. 2019 PLoS One
EndSDHI.com / Bayer / Agritox-Anses

Une des raison de la résistance des plantes : Les **SDHI** (*Solatenol*) restent pour l'essentiel en surface et dans la cire qui protège les feuilles de la déshydratation





A la surface

Dans la cire

Dans le tissu

Guicherit, E., Bartlett, D., Dale, S. M., Haas, H. U., Scalliet, G., Walter, H., et al.(2014). "Solatenol-the second generation benzonorbornene SDHI carboxamidewith outstanding performance against key crop diseases," inModern Fungicidesand Antifungal Compounds VII, eds H. W. Dehne, H. B. et al. (Braunschweig: Deutsche PhytomedizinischeGesellschaft e.V. Selbstverlag), 67–72.

Pourtant ça continue…

Syngenta a également bâti une nouvelle usine pour le fongicide **Elatus** (Soletanol = **SDHI**) à Paulinia, dans l'état brésilien de Sao Paulo. Dans son communiqué, **Syngenta** souligne que les ventes d'**Elatus** ont dépassé **400 millions** de dollars en 2018

Pulvérisateur agricole électrique hélicoptère phytopharmaceutiques

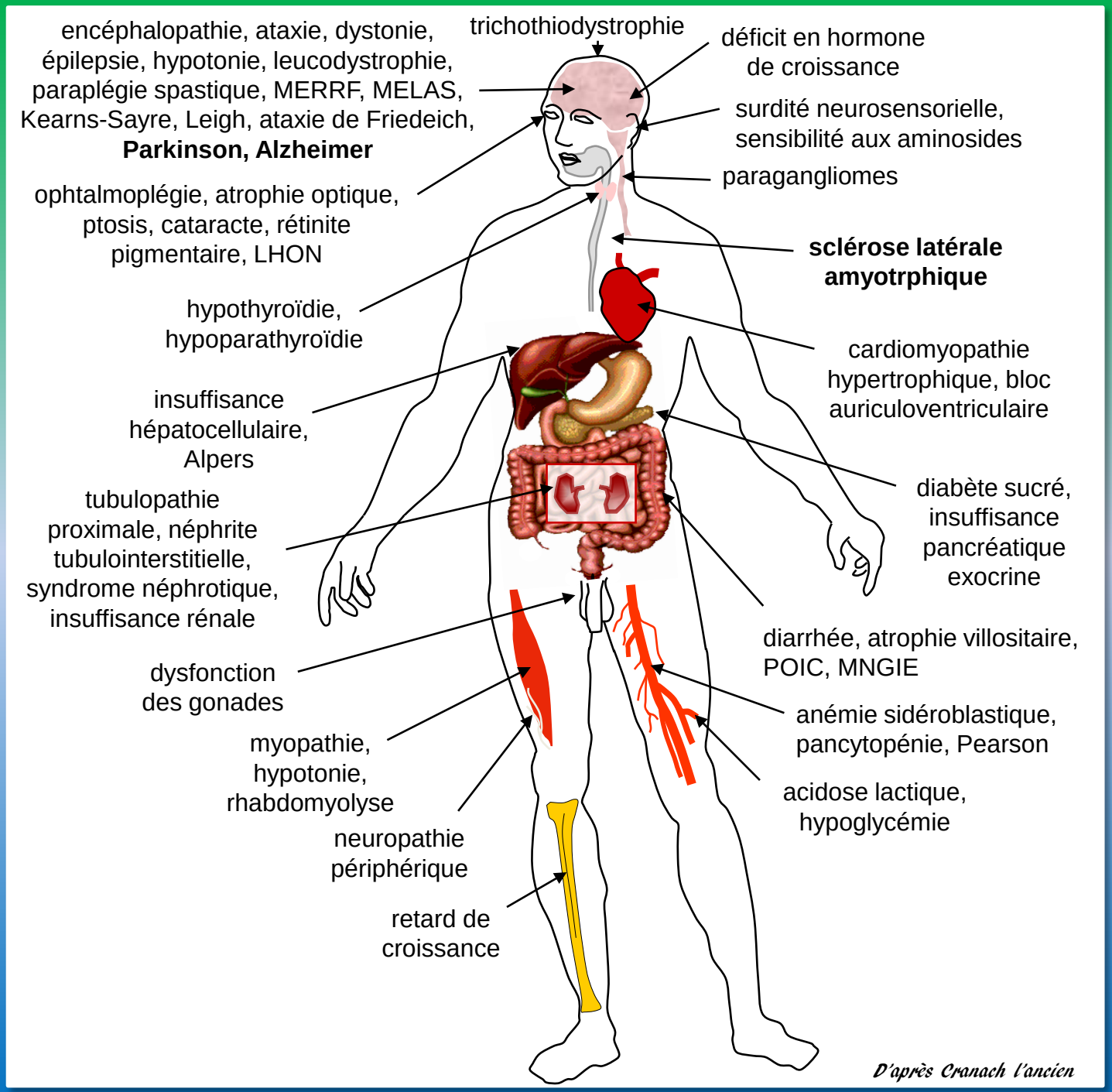
*Comment étant biochimistes, généticiens, travaillant sur les pathologies humaines en sommes nous arrivés aux SDH**I** ?*

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

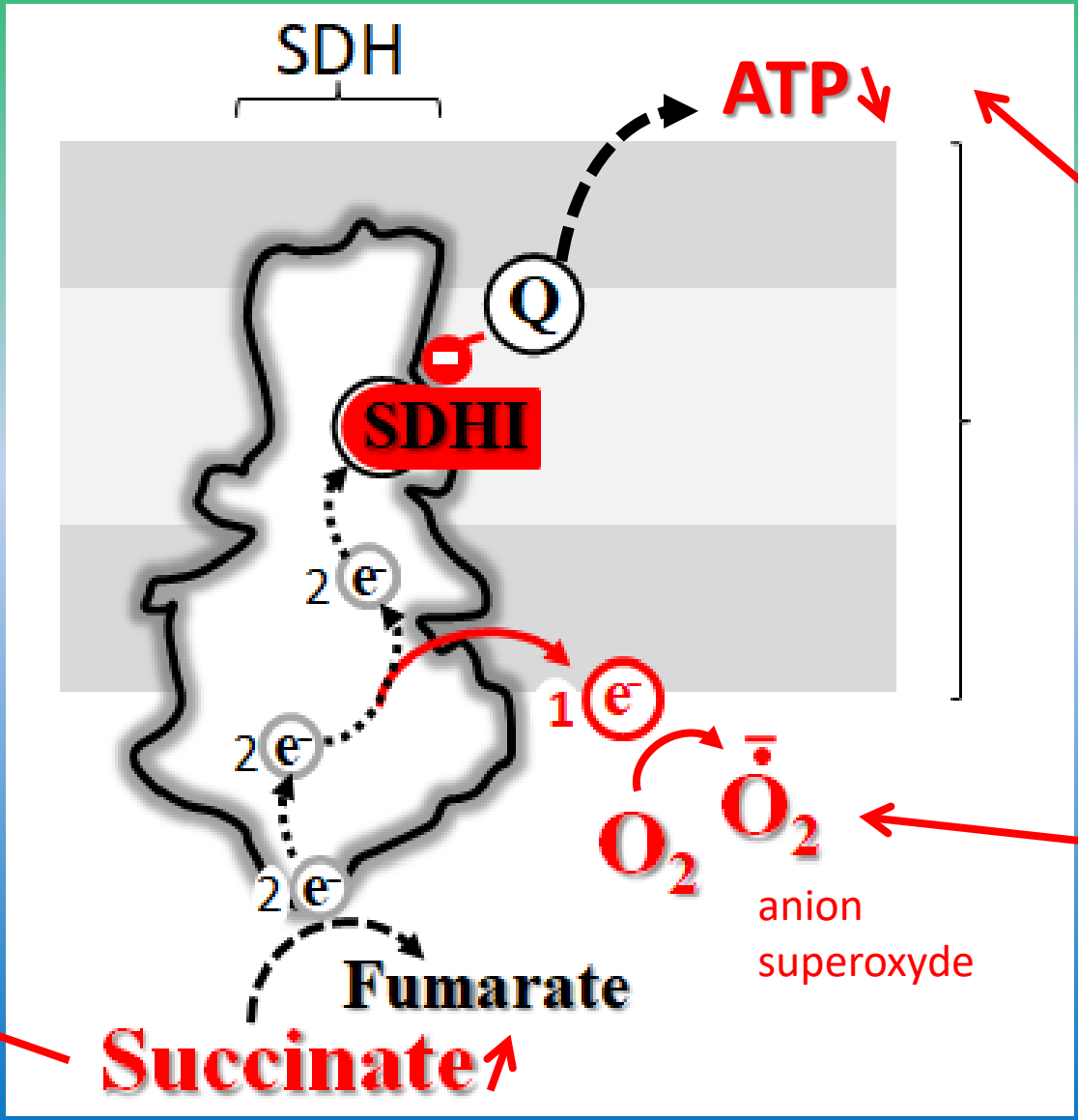


- A tout âge
- Tout organe (un ou plus)
- **Evolution** variable selon les individus

Une foule de questions, aucune thérapie…

35 ans…

PATHOLOGIES ATTENDUES d'une perturbation de la SDH



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

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**.

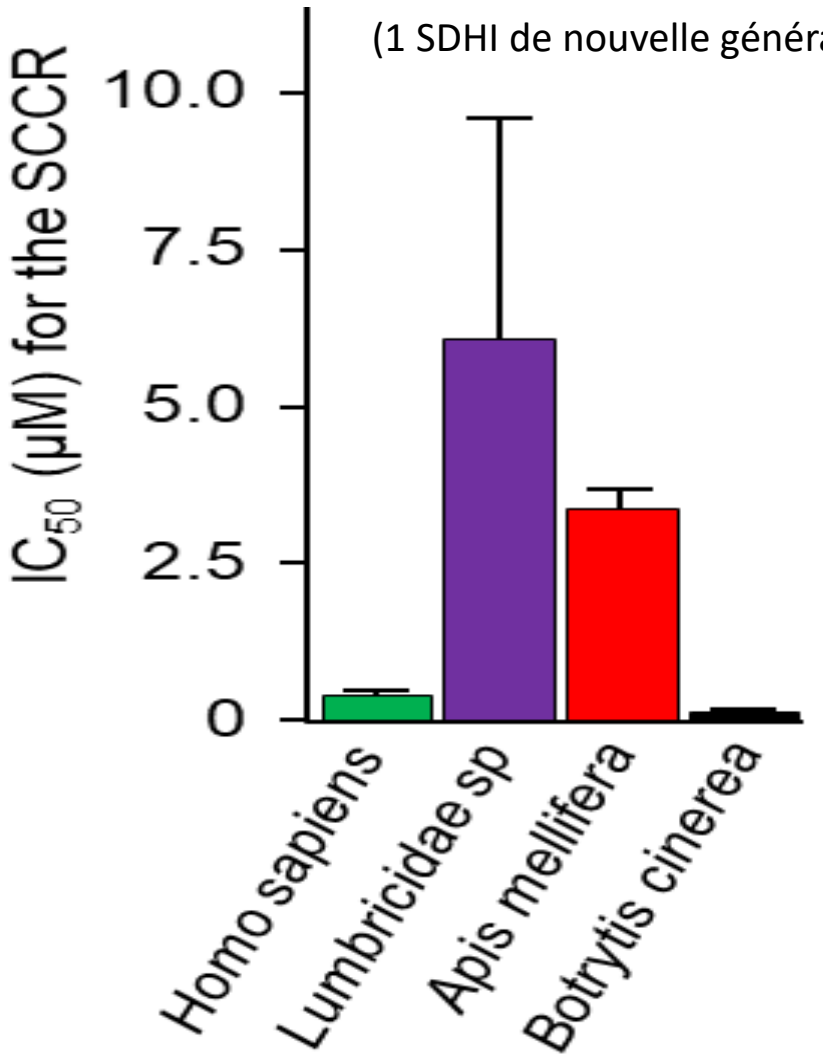
T.P. Singer et al. / Biochimica et Biophysica Acta 1271 (1995) 211–219

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.

Le Bixafen
(1 SDHI de nouvelle génération)



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

a) Bloque aussi le **complexe III**
b) Inhibe **l'oxydation du NADH** (comme la roténone qui a dû être retirée du marché)
c) Induit un **stress oxydatif**
c) Connu comme **cancérigène** depuis 2012 (Gralliot et al)

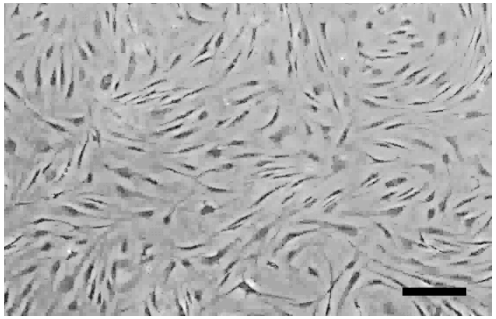
Pas de surprise :
les SDHI inhibent la SDH quelque soit son origine

Spécificité des pesticides

Un argument de vente

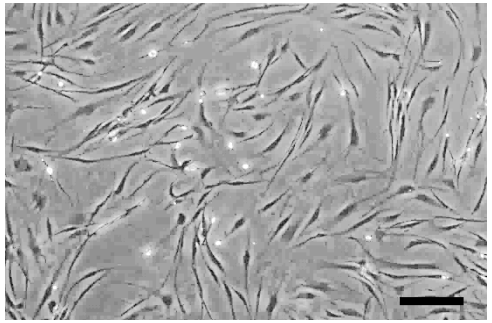
Les SDHI causent la mort des cellules humaines et un stress oxydatif

A *Control fibroblasts*

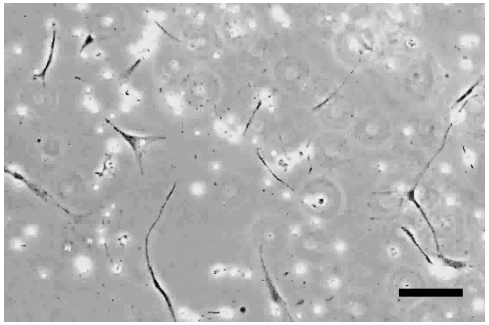


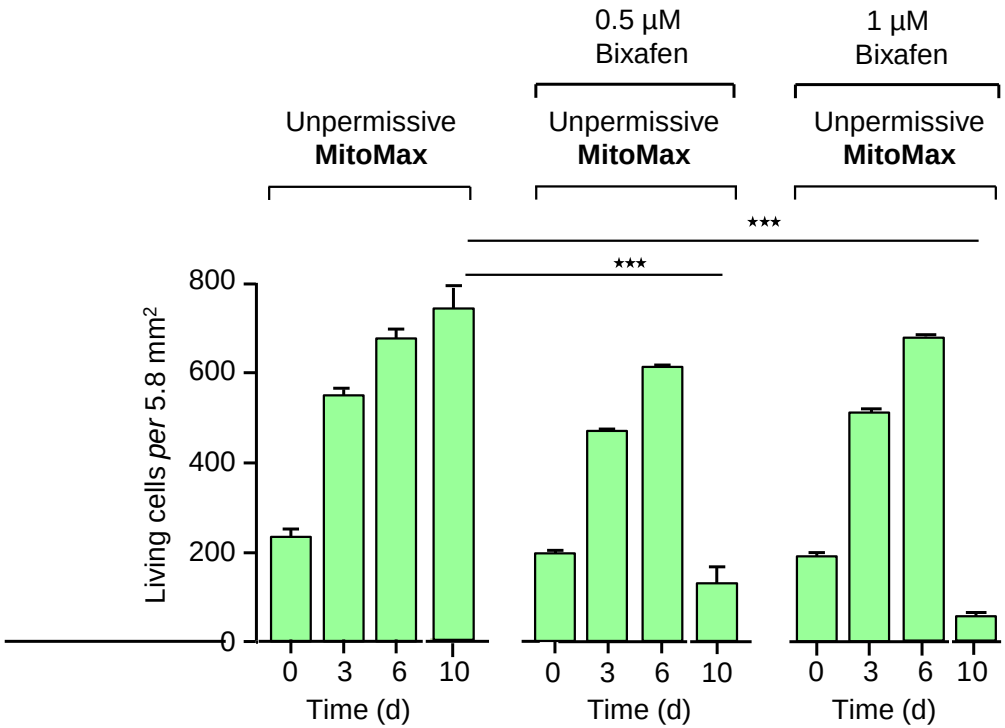
200 µm

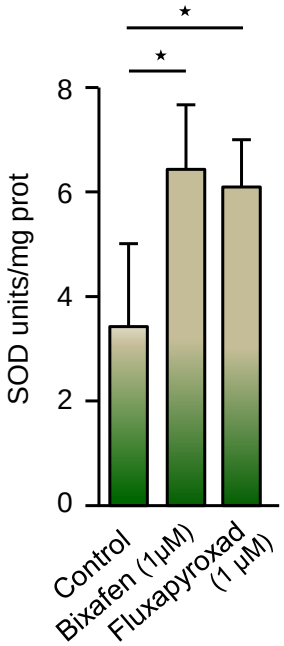
B 1 µM SDHI (Bixafen)



C 5 µM SDHI (Bixafen)

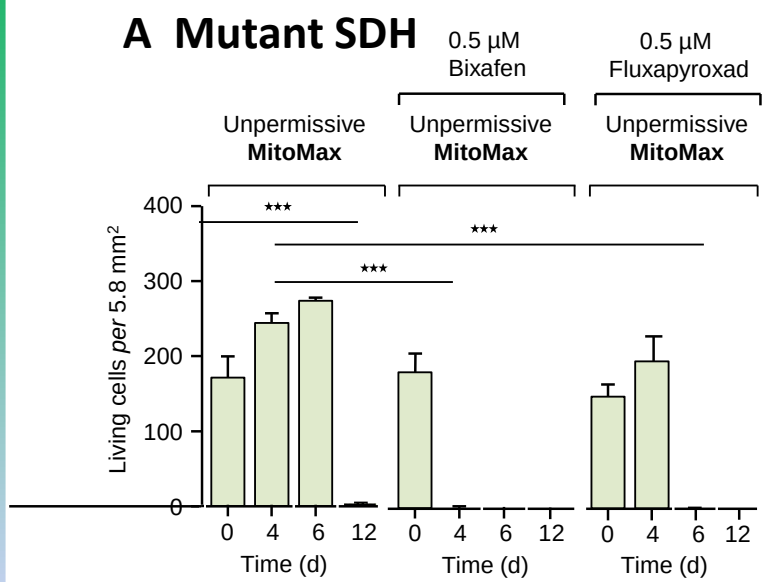


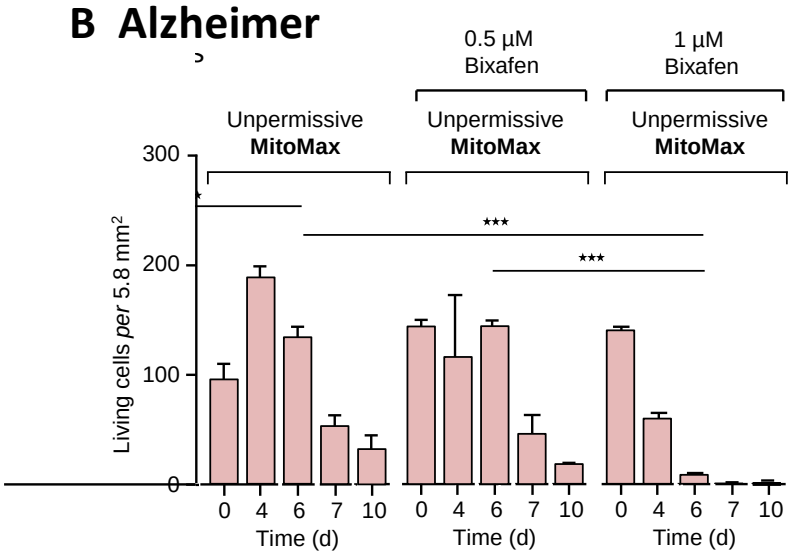


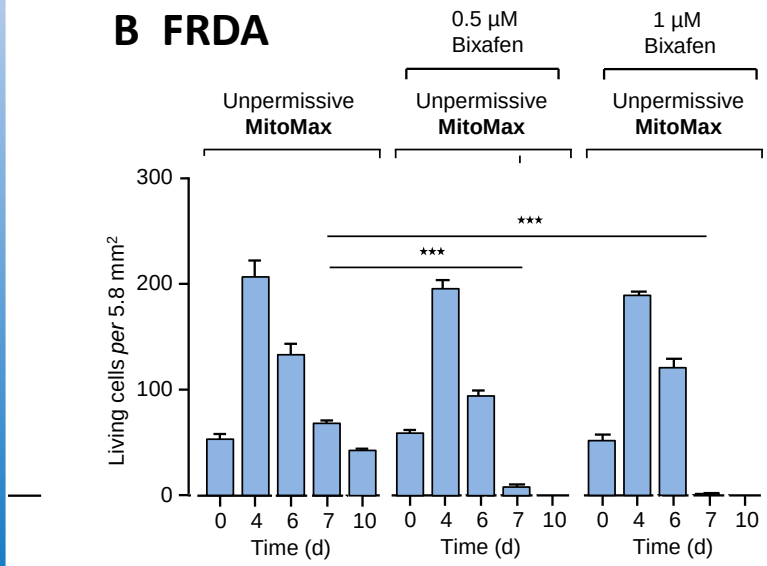


Induction superoxyde dismutase anti-oxydante

Les cellules de patients sont **hypersensibles** aux SDHI







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.

La raison de notre dépit

(après plus de 2 ans)

Malgré

1- L'absence d'une spécificité d'espèces

2- L'absence de spécificité de cibles

3- La non valeur des tests réglementaires

4- Des tests laboratoires sans ambiguïté

5- L'existence de substances voisines retirées

Début **2020**,
OPecst, ccNE,
Cnrs (Insb, INC, INEE)

Fin 2017 **ALERTE**

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

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

Début **2019** : Et pourtant l'écocide est là

Fin **2019** : Les données initiales pleinement confirmées

Fin **2019** : La cnDAPse contredit l'ANSES et valide l'alerte

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

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 ...

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 ...

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, ...

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

SDHI : *Le Bénéfice/Risque reste à montrer*

Comment l'on ment aux agriculteurs !

MONSANTO

Demonstration Report

MONSANTO LEARNING CENTER AT MONMOUTH, IL

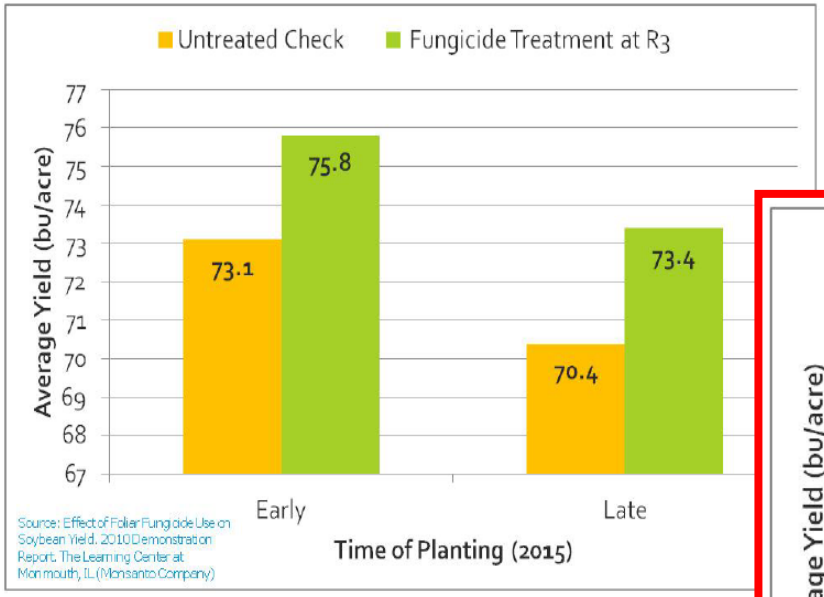


Figure 2. Average soybean yield based on the time of planting and fungicide application at R3 growth sta

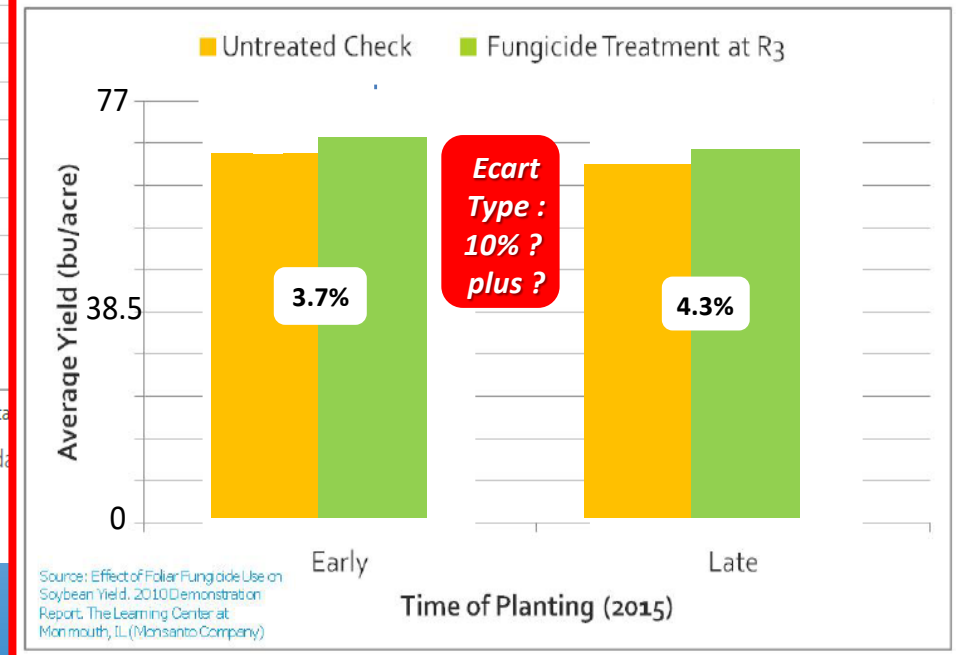
ntage compared to the June 2, 2015 planting da

e increased yield potential.

/learning-center-

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

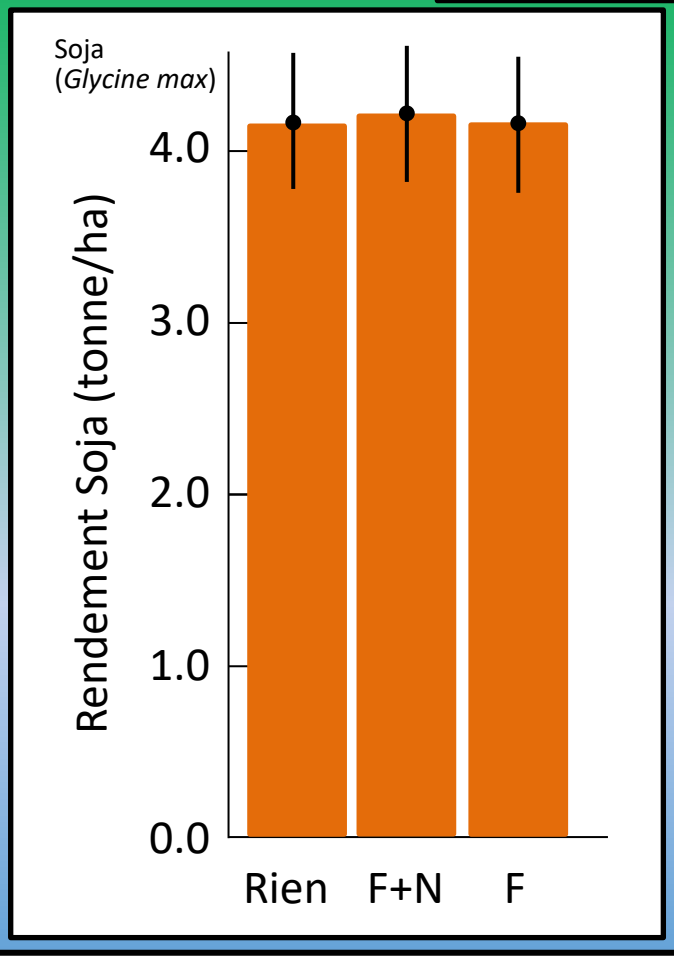
Ce qui devrait être montré



Web Bayer/Monsanto

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

Bénéfice/Risque



Conclusions

A La détermination de la moyenne d'un rendement doit s'accompagner d'un intervalle de confiance (95% ; $p<0.001$) ici ± 10%

B Le traitement par le fongicide (F) ne présente pas d'intérêt

C l'ajout aditionnel d'un néonicotinoïde (N) n'amène rien de significatif

(N : imidacloprid, thiamethoxan et clothianidin)

Figure 2. Soybean yield (Mg/ha)* due to the applied seed treatments across the entire region. The black rectangles show the mean yield for each treatment and the lines extend to the lower and upper 95% confidence limits. *Note:* FST, fungicide only; FST + NST, fungicide plus neonicotinoid insecticide; UTC, untreated control. Means with the same letter are not significantly different at $\alpha = 0.05$.

*Mg = Megagramme (tonne)

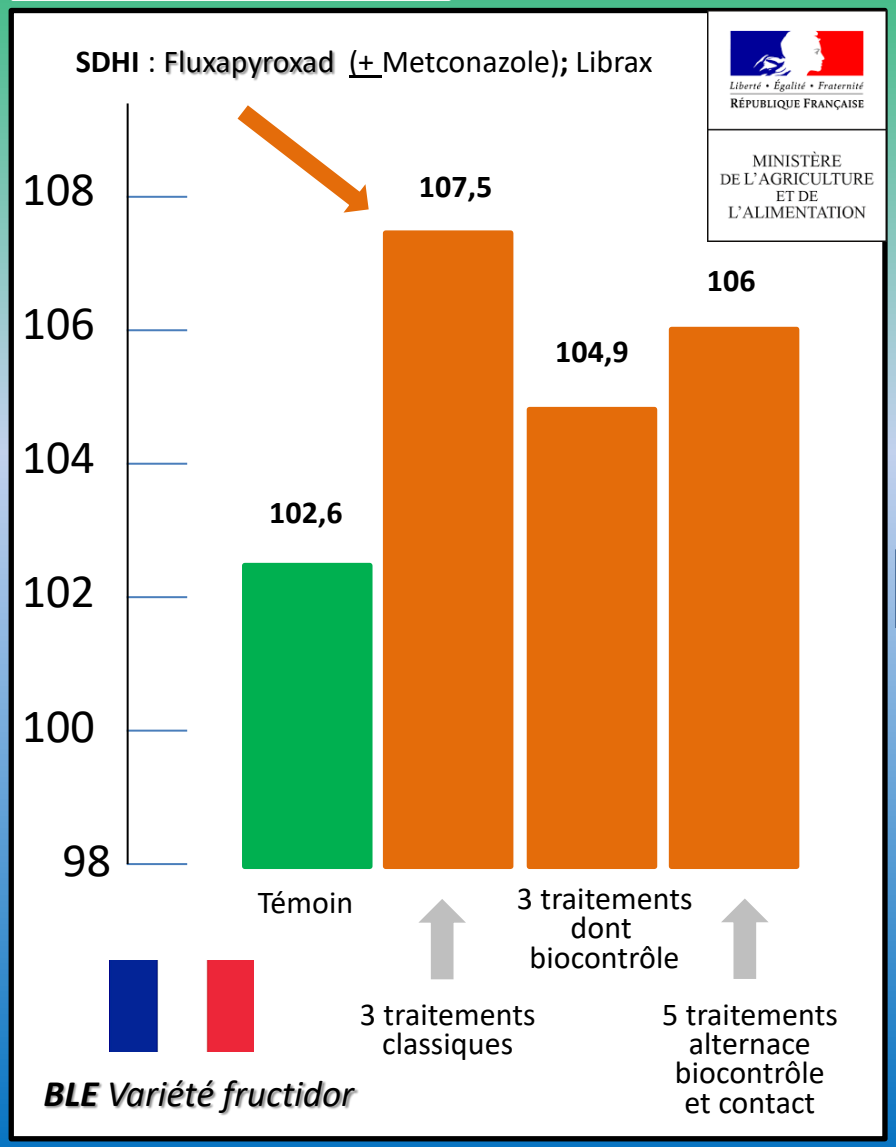
Neonicotinoid seed treatments of soybean provide **negligible benefits** to US farmers

Mourtzinis S, et al Sci Rep. 2019 Sep 9;9(1):11207

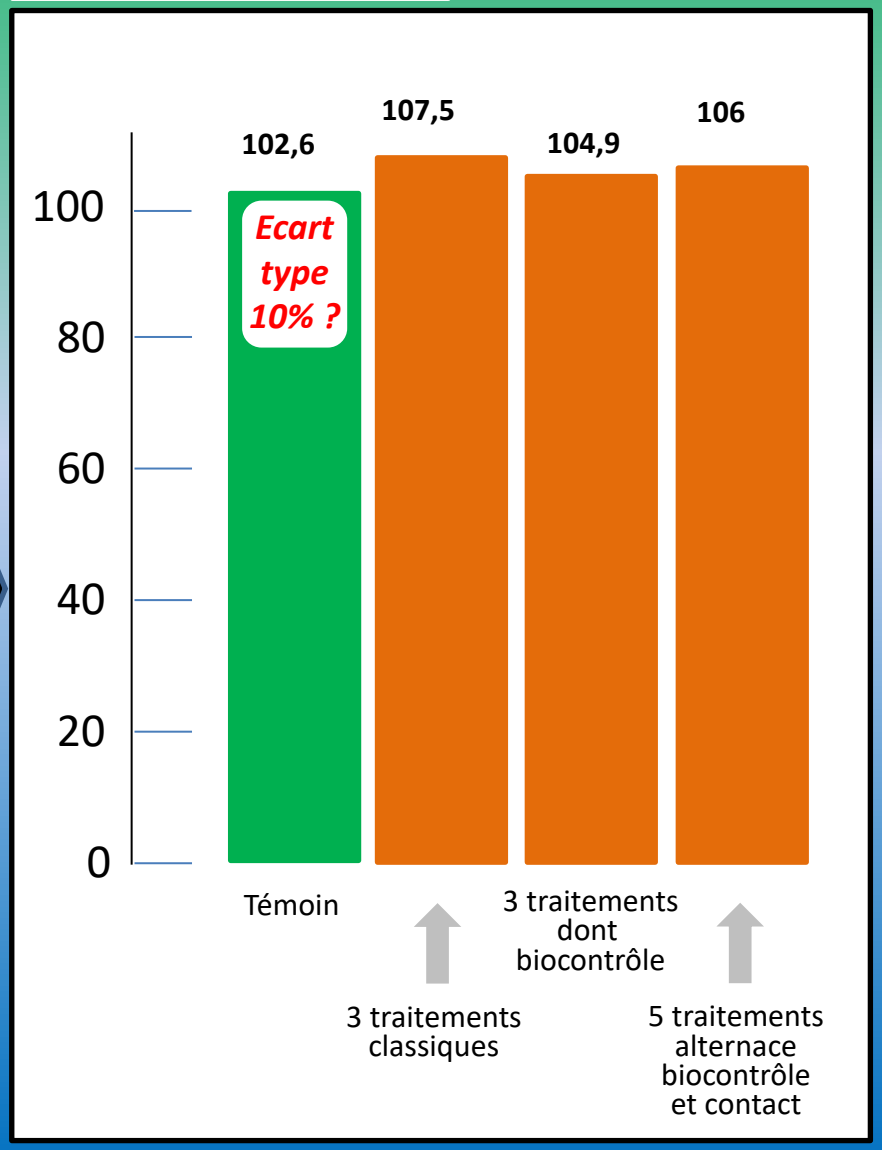
Bénéfice/Risque **Effet d'un SDHI** (rendements nets)

https://hautsdefrance.chambres-agriculture.fr/fileadmin/user_upload/Hauts-de-France/029_Inst-Hauts-de-France/Techniques-et-productions/Experimentation/Tome1_cereales2017-2018.pdf

Ce qui est montré



Ce qui devrait l'être



Merci pour les vers de terre, les abeilles, les oiseaux, l’homme et… votre attention