

## **Toxiques dès les très petites doses, les pesticides SDHI**

Paule Bénit & Pierre Rustin

Parmi une multitude d'autres pesticides, on en trouve partout désormais à l'état de traces, figurent désormais les SDHI<sup>i</sup>. Mais s'agit-il de traces ? Pas vraiment, car il ne s'agit pas d'empreintes, de marques laissées par le passage de quelque chose qui n'y serait plus. Il s'agit de petites quantités certes, mais de traces non, la contamination est là et parfaitement quantifiable par des machines de détection largement accessibles désormais.

Nous sommes confrontés à cette présence de petites quantités d'une multitude de pesticides qui nous interpelle, nous scientifiques, pour au moins trois raisons essentielles :

- Parce que nous avons appris que, s'il est possible de démontrer la toxicité d'un pesticide en laboratoire ou en extérieur, il est en réalité quasi impossible de garantir l'innocuité d'un pesticide à petite dose pour tous les organismes vivants qui y seront exposés lors d'un épandage dans la nature. Des plus petits aux plus grands de ces organismes, on parle là de centaines ou plutôt de milliers d'organismes.
- Parce que, à côté de l'exemple des néonicotinoïdes<sup>ii</sup>, le cas d'école des SDHI<sup>iii</sup> nous montre qu'il existe des mécanismes cellulaires qui expliquent très bien pourquoi la présence de pesticides même à très petites doses peut être toxique sur le long terme.
- Parce que nous n'avons plus jamais affaire à un seul pesticide mais, de façon simultanée, à des dizaines, voire à des centaines d'entre eux donnant l'occasion de toute sorte de synergies délétères possibles, le tout dans des conditions extrêmement variables qui ne peuvent être simulées en laboratoire.

### **1. Toxiques ou non, les pesticides en petites quantités ?**

Par définition les pesticides, qu'on les trouve à l'état naturel<sup>iv</sup> ou qu'ils soient produits par l'agrochimie, sont destinés à tuer avec plus ou moins de spécificité des organismes vivants perçus comme étant des pestes. Ils sont donc par nature dangereux, même si cette dangerosité est souvent minorée. Si le danger est inhérent à la nature même des pesticides, leur toxicité elle va dépendre des usages qu'il en est fait et à quel organisme on s'intéresse.

L'usage des pesticides, dans les pays développés du moins, est censé suivre les recommandations faites par les autorités sanitaires<sup>v</sup>. Ces recommandations qui suivent les autorisations de mise sur le marché, les fameuses AMM, aussi étonnant que cela puisse être, sont établies pour l'essentiel sur la base de données produites par les industriels. Ensuite, les agences se contentent souvent de lentement réagir à une éventuelle alerte (comme l'illustre le cas des néonicotinoïdes) ou, toujours aussi lentement, à posteriori, à une catastrophe sanitaire (cas de la roténone, ou du chlordécone, vendus à leur heure de gloire comme insecticides). Ces agences sont pourtant supposées dès le départ et par la suite maintenir une veille confrontant les études produites par les industriels aux études scientifiques indépendantes, quand, ce qui est loin d'être toujours le cas, celles-ci existent.

En pratique toute cette procédure vise à déterminer une « dose » supposée acceptable (du moins pour l'homme) pour chaque pesticide. Elle consiste à évaluer l'effet sur

quelques organismes vivants, essentiellement des petits animaux (souris et rat), et des cellules humaines en culture. A noter que ces procédures n'impliquent pas une quantification de l'efficacité des pesticides sur les rendements, efficacité présumée mais qui varie totalement d'un produit à l'autre, pour être parfois quasi nulle<sup>vi</sup>. Avec cette approche a été retenu une sorte de panoplie de procédures sélectionnées pour l'essentiel pour leur facilité d'usage en laboratoire (en réalité souvent pour leur coût durement négocié entre les autorités sanitaires européennes et les firmes de l'agrochimie), et pour une supposée représentativité qui permet de conclure pour la santé humaine (à court terme). Absurdité scientifique : une souris, ou un rat vont être regardés comme s'ils étaient de micro-humains, vivant une vie de 80 ans concentrée en deux, trois ans. Bien sûr, il n'en est rien ! Réfléchissons ensemble à l'absurdité de la chose. Une toxicité résultant d'un mécanisme lent qui nécessiterait 10 ou 20 ans possible pour s'exprimer chez l'homme n'aura pas le temps de s'exprimer en trois ans chez ces animaux, et cela même si le mécanisme y existe. Il n'en aura tout simplement pas le temps. Comme tous les organismes vivants, sauf à parler de certaines violentes toxicités aiguës, chaque espèce de mammifère aura de plus une spécificité qui fait que leur temps de réponse, la nature de la réponse aux pesticides comme à nombre de composé chimique pourra être spécifique et sans rapport avec celles pouvant intervenir chez l'homme<sup>vii</sup>. Quant aux expériences réalisées sur les cellules en culture elles le sont parfois dans des conditions où il est simplement impossible de voir l'effet des pesticides<sup>viii</sup>.

Quoiqu'il en soit, à partir des études présentées par les industriels (études aux résultats en général non publiés et souvent en partie seulement accessibles, cela à la différence des travaux scientifiques), est ainsi calculée une dose journalière autorisée (la DJA exprimé en mg/kg/jour) supposée garantir une absence de risque pour la santé tout au long d'une vie humaine<sup>ix</sup>.



*Pendant des dizaines d'années, tout en respectant les DJA, la roténone, une cause de Parkinson<sup>x</sup> et poison pour les vers de terre<sup>xi</sup>, a été vendue comme insecticide. On aurait pu ajouter le paraquat, le DDT, l'atrazine, le chlordécone et encore bien d'autres pesticides vendus, épandus pour être retirés de la vente.*

Santé *humaine* car en réalité dans cette approche seule est considérée la toxicité directe pour l'homme. En adoptant cette vision ethnocentrée à court terme, on fait semblant d'ignorer que la santé de la biosphère c'est aussi celle de l'humanité. Les éventuels effets sur la biodiversité, exceptionnellement évoqués, ne sont toujours vus que comme des effets secondaires de peu d'importance. Les effets toxiques sur le restant du monde vivant, micro- et macro- flore et faune ne sont évoqués que pour faire figuration. Ceci n'est pas propre à la France<sup>xii</sup> : il vaut mieux ne pas être vers de terre, abeille ou grenouille dans une société humaine au 21<sup>e</sup> siècle dans beaucoup d'endroits dans le monde. Cette procédure qui n'a rien de scientifique, mais «

réglementaire » adoptée par nos agences de « sécurité » s'est de fait révélée être la source de la catastrophe maintenant sous nos yeux pour toute la biodiversité, ce qui ne l'empêche pas d'être encore en vigueur de nos jours. Nous le vivons nous, depuis 4 ans pour les SDHI, où la conclusion de ces procédures, prétendument scientifiques, a été moult fois martelée par l'agence en charge, l'Anses, et les industriels de l'agrochimie : il n'y a rien à voir, pas d'alerte, passez votre chemin !

Ces 50 dernières années ne se révèlent pas brillantes si l'on considère l'état de la biodiversité<sup>xiii</sup> mais le futur avec les pesticides n'est pas beaucoup plus enthousiasmant. En effet, la nature n'a pas aimé les pesticides (demandez-le lui !) et elle ne risque pas d'aimer mieux ceux de la dernière génération. La présence des pesticides associée au réchauffement climatique, au bouleversement des biotopes, entraîne la fuite ou la mort de nombreux organismes, ruine les chaînes alimentaires et les épandages inconsidérés de pesticides provoque l'apparition permanente de microorganismes mutants. Ceux-ci s'adaptent ainsi à la présence de nombreux pesticides, maintenant quasi universelle, risquant à tout moment de devenir incontrôlables<sup>xiv</sup>. En réponse aux mutations (des dizaines pour les seuls SDHI et cela en ne s'attachant qu'au microorganisme ciblé sur les milliers exposés), plutôt que d'arrêter cette folie, cela provoque une course effrénée pour produire et épandre dans la nature de nouveaux pesticides de façon à pallier la progressive inefficacité de ceux de la précédente génération de pesticides. Pour les SDHI, ceux la dernière génération sont de moins en moins spécifiques<sup>xv</sup>, et sans aucun doute, de plus en plus toxiques pour la biodiversité. On pourra en déverser moins et ce, pour tuer plus et plus longtemps. Quant à nous, êtres humains, notre bol de pesticides évolue sans cesse et n'est plus celui d'il y a dix ans, ni celui de demain, rendant au passage toute étude épidémiologique rétrospective bien fragile alors que le mal lui sera fait.

Une attitude scientifique reconnaissant les limites de ce que la science peut montrer conduit pourtant à partir des résultats des laboratoires comme de ceux du terrain, à conclure très différemment. L'échec des prévisions de la « science réglementaire » une pseudo-science sans caractère scientifique (science et règlement, deux mots antinomiques qu'aucun scientifique n'aurait eu l'idée d'accoler, ils vont si mal ensemble !), DJA y compris, est désormais établi avec la destruction de la biodiversité constatée par les scientifiques, la croissance des maladies reconnues comme professionnelles chez les agriculteurs, les milliers de publications scientifiques rapportant la toxicité démontrée de très nombreux pesticides, même à faibles doses, dans une grande variété de situations sur un grand nombre d'organismes vivants.

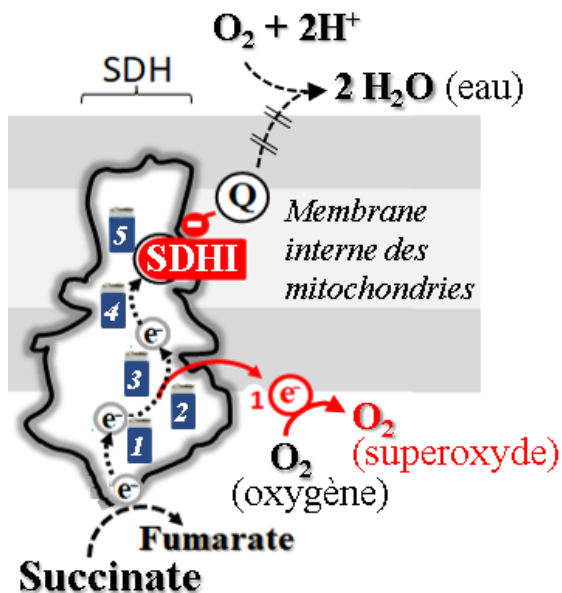
Pour conclure sur ce point, la prétention de la « science réglementaire » à prédire apparait donc bien mal venue. A la question posée : toxiques ou pas les pesticides tels qu'utilisés ? La réponse est sans ambiguïté : OUI et cela malgré toutes les DJA et tous les règlements.

## **2. Même à très faibles doses les pesticides peuvent être toxiques : le cas d'école des SDHI**

Il a été montré que la toxicité des SDHI sur les cellules humaines est liée à une production anormale de superoxydes (un superoxyde est un oxygène avec un électron additionnel, transformant l'oxygène en une substance instable, appelée superoxyde, susceptible d'être très réactive - y compris vis à vis de l'ADN constitutif des gènes - et

donc d'être dangereuse et cancérigène) par la SDH dans la chaîne respiratoire<sup>vii</sup>. Ainsi des cellules humaines en culture mises en présence de très faibles quantités de SDHI meurent déjà en quelques jours. Ces mêmes superoxydes sont responsables du caractère génotoxique du bixafen, un SDHI, rapporté dès 2012<sup>xvi</sup>.

Une telle surproduction de superoxydes résulte d'une interaction des SDHI avec la succinate déshydrogénase, une enzyme impliquée dans la respiration des cellules. L'enzyme SDH constitue à elle seule une chaîne d'éléments par laquelle transitent en plusieurs étapes successives les électrons extraits du succinate par la SDH. Un peu comme une succession de piles électriques en série assurerait un transfert électrique entre des composants éloignés. L'interaction des SDHI avec la SDH va entraîner une élévation du niveau de réduction (= une accumulation d'électrons dans les « piles ») des composants de l'enzyme.



La succinate déshydrogénase (SDH) dans la membrane interne des mitochondries est la cible des SDHI. En présence de ceux-ci, la SDH produit des superoxydes, des substances mutagènes, qui sont en outre susceptibles de tuer les cellules, humaines comme les autres.

**X** : Les éléments 1 à 5 agissent comme de vraies « piles » rechargeables (FAD, FeS, hème) qui pourront « fuir » libérant des superoxyde toxiques

Dans cet état réduit, ces composants vont avoir une capacité accrue à réagir directement avec l'oxygène (les « piles » vont fuir) pour donner une augmentation des superoxydes plutôt que l'eau qui résulte normalement du processus de respiration complet. Cette propriété de la SDH est connue depuis de très nombreuses années et s'observe avec toute substance qui va avoir tendance à élever le niveau de réduction des composants de la SDH<sup>xvii</sup>. C'est par exemple le cas du TTFA dont le mécanisme d'action très voisin de celui des SDHI est connu depuis les années 70. De façon intéressante il est aussi connu que selon l'endroit où les substances vont interagir avec l'enzyme le niveau de réduction de ces composants intermédiaires sera différent. Si c'est l'entrée de la SDH qui est ciblée le niveau de réduction des composants (des piles) de la SDH va baisser. Au contraire si la sortie est ciblée, alors le niveau de réduction des composants va augmenter. Dans le premier cas, il y aura moins de superoxydes produits, alors qu'il y en aura plus dans le second cas. Ainsi pour un même transit d'électrons à travers l'enzyme (= une même activité) on observera des quantités de superoxydes totalement différentes. Il n'y a donc pas de relation simple entre l'activité de l'enzyme et la production des superoxydes<sup>xviii</sup>. Comme pour de

nombreux systèmes biologiques, il faut ajouter qu'en cas de blocage important de l'activité de l'enzyme, la cellule percevra le blocage et mettra en route des mécanismes assurant un évitement, un contournement de l'enzyme (un effet connu sous le nom de rétro contrôle, en anglais « feedback »). Un tel évitement pourra être obtenu par exemple en diminuant la quantité des précurseurs métaboliques du succinate délivrés aux mitochondries. Par contre une perturbation limitée pourra amener une élévation de la réduction des composants de la SDH, donc une surproduction de superoxydes, ceci sans entraîner nécessairement un blocage significatif de l'enzyme. Une telle perturbation restera alors indétectée par la cellule car l'enzyme semblera avoir une activité normale. Ainsi une telle interaction, intervenant à faible, voire à très faible quantité de substance poison (ici les SDHI) pourra se révéler dangereuse sur le moyen et long terme car la SDH produira de façon constante une certaine quantité de superoxydes sans être mise à l'arrêt par la cellule. L'analogie avec une centrale nucléaire, souvent faite pour la production d'énergie par les mitochondries<sup>xix</sup>, prend ici tout son sens : une fuite même légère (une partie des électrons partent vers l'oxygène pour produire des superoxydes plutôt que de l'eau) peut s'avérer plus problématique qu'un arrêt de la centrale.

*En résumé* les processus mis en jeu par la SDH et les mécanismes d'action des SDHI permettent d'affirmer que des doses même bien inférieures à celles actuellement autorisées seront toxiques sur le long terme pour des organismes vivants qui y seront exposés : le système pourra fuir sans contrôle. Ces éléments accessibles depuis des années dans la littérature scientifique mondiale ne sont pas pris en compte par les agences de sécurité qu'elles soient européennes ou françaises.

### **3. Les petits ruisseaux font les grandes rivières : à la longue, l'addition de petites doses de poisons agissant sur une même cible se révéleront toxiques**

Nous humains, comme la plus grande partie de la biosphère, n'avons plus jamais affaire à un seul pesticide mais, de façon simultanée, à de petites quantités de dizaines, voire de centaines d'entre eux et cela dans des conditions extrêmement variables. L'action d'un seul de ces pesticides en petites quantités passera « sous les radars » des expériences réglementaires. Vu leur nombre, la profusion de ces pesticides ne peut être simulée en laboratoire, il faut être irresponsable pour assurer qu'il n'y a pas de problème, pas d'alerte à continuer. Nous allons illustrer ici, à partir de vos connaissances désormais conséquentes sur les SDHI, comment de petites quantités de pesticides, présentes simultanément, peuvent concourir à un effet finalement important.

Le métabolisme cellulaire de l'oxygène repose sur la fonctionnalité d'un réseau interconnecté de réactions catalysées par des enzymes. Au départ, l'oxygène est largement utilisé par la chaîne respiratoire dans les mitochondries. Outre la SDH, appelée aussi complexe II, ciblée par des pesticides SDHI, cette utilisation met en jeu un ensemble de 5 complexes (notés de I à V) impliqués dans des réactions destinées à récupérer au mieux l'énergie contenue dans les aliments. De ces cinq éléments, quatre au moins se trouvent être ciblés par différents pesticides. Le complexe I est ciblé par exemple par la roténone longtemps vendue comme insecticide en France, mais aussi par le paraquat et de façon secondaire par de nombreux pesticides dont des triazoles, vendus eux comme fongicides, ou le chlordécone. Le complexe III est lui ciblé entre autres par les strobilurines, vendus comme fongicides et certains SDHI.

Le complexe IV sera lui sensible au cyanure (encore utilisé aux USA pour tuer les loups), mais également par le SH<sub>2</sub> libéré lors de la décomposition des algues vertes dont la prolifération est largement due aux nitrates rejetés par l'agriculture et des effluents d'élevage. Cet ensemble de 5 se trouve être sous la surveillance de systèmes destinés à éponger les fuites du réseau (les superoxydes), sous forme de substances et d'enzymes dites antioxydantes. De ce point de vue, nombreux sont les pesticides qui vont diminuer les capacités des cellules à fabriquer ces substances et enzymes antioxydantes, induire un stress oxydant susceptible de causer la mort des cellules. Des noms ? Des bien connus, comme le glyphosate, et de nombreux herbicides, de nombreux néonicotinoïdes, dont les tueurs d'abeilles comme l'imidaclopride.

Mélanger le tout, c'est mettre les allumettes (SDHI, strobilurines, ou...le chlordécone<sup>xx</sup>, etc.) et cacher les extincteurs (glyphosate, néonicotinoïdes, etc.).



Cet exemple illustre dans le cas d'une seule voie métabolique (celle du métabolisme de l'oxygène, une parmi les multiples qui existent dans une cellule), pourquoi la toxicité d'un pesticide isolé ne saurait être étudiée de façon sérieuse. On peut raisonnablement s'interroger au vu du nombre de pesticides qui se trouvent maintenant partout sur la faisabilité et la signification des études de toxicologie qui portent sur un nombre forcément limité et de substances pesticides choisies. Sans parler du coût de telles études ! Mieux vaut-il sans doute investir dans les moyens de se passer des pesticides tels qu'actuellement utilisés.

## Conclusion

On le voit, du fait de leurs conséquences possibles, tracer les multiples petites quantités de pesticides prend tout son sens. Cette présence maintenant détectée dans toute la biosphère (air, terre, eau douce et salée), et dans beaucoup de produits de consommation (votre assiette, votre verre d'eau fraîche ou de grand cru) n'est dans de nombreux cas que la signature, la pointe émergée de l'iceberg, des concentrations des étapes précédentes.

Comme les petits ruisseaux font les grandes rivières, l'addition de petites quantités, si petites soient t'elles, s'il y en a plusieurs, des dizaines, des centaines, a toute chance de finir par constituer une imprégnation toxique avec le temps. A preuve : dans la nature, la mort progressive des sols, les atteintes à la biodiversité, ou le nombre de maladies neuro dégénératives et de cancers chez les agriculteurs, le tout toujours avec des quantités toujours supposées inoffensives car en dessous voire très en dessous des sacrosaintes DJA.

Les effets observés sur la biosphère pourraient être présentés comme n'étant que des corrélations sans valeur avec l'exposition aux pesticides, indémêlable de l'effet d'autres facteurs interférant, mais voilà les données des laboratoires sont sans pitié. Ce sont ainsi des milliers et des milliers d'articles scientifiques, publiés dans des revues internationales, depuis les plus obscures jusqu'aux plus connues, mais tous accessibles, qui démontrent année après année que d'utiliser les pesticides toxiques dans les conditions actuellement promues par nos agences est désormais totalement irresponsable. Le constat d'écocide est public, les mécanismes à l'œuvre établis et il ne sera plus possible de prétendre ne pas avoir su et la Justice est justifiée de s'en saisir dès maintenant.

La situation actuelle n'est satisfaisante en rien : les conditions d'autorisation et d'utilisation des pesticides devraient être revues de fond en comble pour intégrer au plus vite les connaissances scientifiques. Les autorisations d'utilisation ne devraient être véritablement qu'exceptionnelles et accordées au cas par cas, par des agences éloignées des intérêts financiers, et des acteurs ayant promu cet usage irresponsable des pesticides.

Alors rien à voir, pas d'alerte, passez votre chemin, comme ose le prétendre l'Anses, notre agence de sécurité ? Quelle irresponsabilité ! Cela fait plus de 4 (quatre) ans que, le mécanisme d'action étant parfaitement démontré, nous avons signalé la toxicité des SDHI pour une multitude d'organismes et leur danger pour l'homme : Ne passons plus notre chemin !

---

<sup>i</sup> Eau, air, aliments : <https://www.generations-futures.fr/actualites/boscalid-sdhi/> ;

Vins : <https://www.bastamag.net/La-lanceuse-d-alerte-Valerie-Murat-condamnee-a-125-000-euros-d-amende-pour-avoir-denonce-la-presence-de-pesticides-toxiques-dans-du-vin-HVE>

<sup>ii</sup> Leemans M, Couderq S, Demeneix B, Fini JB. Pesticides with Potential Thyroid Hormone-Disrupting Effects: A Review of Recent Data. *Front Endocrinol* 2019 10:743.

<sup>iii</sup> Les SDHI (*Succinate DeHydrogenase Inhibitors* en anglais) sont des produits chimiques qui inhibent (d'où le I) une étape clef de la respiration des cellules. En bloquant la respiration chez les champignons, ils sont ainsi supposés empêcher la pourriture de diverses plantes en bloquant le développement de ces champignons. L'étape de la respiration visée est celle assurée par la succinate déshydrogénase (SDH) une enzyme présente dans les mitochondries. Or, les cellules de tous les êtres vivants respirent que ce soient des micro-organismes, des plantes, des animaux, ou des hommes. Ce processus essentiel à la vie est rendu possible grâce à la présence dans chaque cellule de mitochondries, ces « usines à énergie » qui peuvent être présentes en grand nombre, jusqu'à plusieurs milliers dans une seule cellule. Elles y jouent un rôle fondamental en libérant l'énergie contenue dans nos aliments (sucres, graisses, protéines). Cette libération a lieu à travers la respiration cellulaire produisant une sorte de carburant, l'ATP, utilisé pour les réactions de la cellule qui nécessitent de l'énergie, et de la chaleur, ce sont elles qui chauffent le corps humain. La respiration cellulaire est assurée par un groupe de protéines, les enzymes mitochondriales, dont une partie est réunie en cinq grands complexes – notés de I à V – qui ensemble constituent la chaîne respiratoire et agissent de concert pour assurer une suite de réactions biochimiques. Si l'une de ces enzymes est défectueuse, la respiration des cellules se fait moins bien et chez l'homme, cela conduit à l'apparition de nombreuses maladies très graves.

Dans cette suite de réactions biochimiques, l'enzyme SDH (également appelé complexe II) joue un rôle crucial, et il est connu depuis longtemps que des mutations génétiques de la SDH, entraînant la perte de son activité, sont la cause de maladies humaines. Ces mutations peuvent être d'une part à l'origine plus ou moins tardivement d'encéphalopathies sévères, et de cardiopathies chez les enfants. D'autres mutations peuvent entraîner, cette fois bien plus tard chez l'adulte, la formation de tumeurs du système nerveux au niveau de la tête ou du cou, ou encore dans les zones thoraciques, abdominales ou pelviennes. Elles prédisposent à certains cancers du rein ou du système digestif. Des anomalies de fonctionnement de la SDH sont aussi observées dans d'autres maladies humaines, telles que l'ataxie de Friedreich, le syndrome de Barth, la maladie de Huntington, de Parkinson et

---

certaines asthénospermies (perturbation de la mobilité des spermatozoïdes). Ces données établissent le rôle essentiel de cette enzyme dans la santé humaine. Pour plus d'information sur les SDHI, rendez-vous sur *EndSDHI.com*.

<sup>iv</sup> Des pesticides sont présents à l'état naturel, par exemple dans de nombreuses plantes qui en tire profit comme insecticides, fongicides ou pour repousser les herbivores. En particulier, on trouve des substances toxiques visant les différents complexes de la chaîne respiratoire mitochondriale : cyanure, roténone,

<sup>v</sup> EFSA (Autorité européenne de sécurité des aliments au niveau européen), ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) en France.

<sup>vi</sup> Mourtzinis S, Krupke CH, Esker PD, Varenhorst A, Arneson NJ, Bradley CA, Byrne AM, Chilvers MI, Giesler LJ, Herbert A, Kandel YR, Kazula MJ, Hunt C, Lindsey LE, Malone S, Mueller DS, Naeve S, Nafziger E, Reising DD, Ross WJ, Rossman DR, Taylor S, Conley SP. Neonicotinoid seed treatments of soybean provide negligible benefits to US farmers. *Sci Rep*. 2019 9:11207

<sup>vii</sup> J E Ilkiw 1, R C Ratcliffe Paracetamol toxicity in a cat *Aust Vet J*. 1987 Aug;64:245-7; Court MH, Greenblatt DJ. Molecular basis for deficient acetaminophen glucuronidation in cats. An interspecies comparison of enzyme kinetics in liver microsomes. *Biochem Pharmacol* 1997 53: 1041-7. David Y Lai Rodent carcinogenicity of peroxisome proliferators and issues on human relevance *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev* 2004 22:37-55.

<sup>viii</sup> Bénit P, Kahn A, Chretien D, Bortoli S, Huc L, Schiff M, Gimenez-Roqueplo AP, Favier J, Gressens P, Rak M, Rustin P. Evolutionarily conserved susceptibility of the mitochondrial respiratory chain to SDHI pesticides and its consequence on the impact of SDHIs on human cultured cells. *PLoS One*. 2019

<sup>ix</sup> Cette valeur DJA est issue d'une approche empirique inventée par un toxicologue, René Truhaut il y a 70 ans (ref). Pour déterminer une valeur de DJA, des expérimentations sur des animaux sont réalisées avec des expositions répétées ou non, sur des durées pouvant aller jusqu'à la vie entière pour des études sur des rongeurs. Il s'agit de déterminer un seuil à partir duquel des effets toxiques sont observés. Ce seuil chez l'animal est aussi appelé Dose Sans Effet » (DSE). Celle-ci est convertit ensuite en un équivalent chez l'homme, sur la base d'un facteur de correction qui intègre la masse corporelle (volume et poids), et qui dépend donc de l'animal choisi au départ. Pour finir cette valeur est divisée par un facteur 10, dont on assume, sans aucune évaluation scientifique, qu'il assure une marge de sécurité pour l'homme de façon à rendre compte de différences physiologiques et processus biologiques différents entre l'animal et l'homme. Points éminemment critiquables  
Le choix de l'animal : En imaginant que cette approche ait un sens, l'animal présentant la plus faible DSE devrait être considéré comme l'espèce de choix pour déterminer le risque pour l'homme. Mais toutes les espèces ne sont pas testées. Les autorités sanitaires réclament juste une étude incluant au moins un mammifère. De fait cette approche ne tient pas compte du fait que les espèces y compris de mammifères sont très différentes les unes des autres en termes de physiologie. Par exemple l'homme supporte très bien le paracétamol jusqu'à 1000 mg toutes les 4 h sans problème. Une dose équivalente pour le chat (après correction pour tenir compte de la différence de poids) va se révéler fatale. Cet exemple illustre bien la diversité pouvant exister entre les espèces, et notre grande incapacité à prédire par une telle approche l'innocuité des doses pour l'homme et sans parler de la protection de la diversité du vivant.

Le stade du développement : actuellement il n'y a pas de test précoce débutant au stade embryon et pourtant de nombreuses publications scientifiques démontrent qu'un déséquilibre métabolique ou stress oxydant intervenant à ce moment précis peut parfaitement perturber le développement d'un organisme (2).

L'effet cocktail : La DJA est calculée pour une substance isolée, pure, les mélanges tels qu'ils sont commercialisés ne sont pas testés. De plus, les substances se retrouvent mélangées dans la nature aux pesticides auxquels nous sommes exposés, soit plus de 600 pesticides présents dans l'eau, l'air et les aliments (3). La DJA ne tient donc pas compte des effets cocktails et ou synergiques possibles (4). Au vu du nombre de mélanges de substances possible cette détermination est bien évidemment impossible.

La diversité génétique entre les individus : chaque individu est différent de par son patrimoine génétique (que ce soit l'homme ou l'animal), pour l'homme, il existe ainsi une sous population de personnes qui pourra éventuellement être plus fragile. Ainsi par exemple, si l'on considère les toxiques mitochondriaux, les malades (Alzheimer, diabète, maladie métabolique de type atteinte mitochondriale.) seront plus sensible aux pesticides (5).

*Références : 1-Nair ABI, Jacob S2. A simple practice guide for dose conversion between animals and human. J Basic Clin Pharm. 2016. ; 2- Baran A, Köktürk M, Atamanalp M, Ceyhun SB. Determination of developmental toxicity of zebrafish exposed to propyl gallate dosed lower than ADI (Acceptable Daily Intake). Regul Toxicol*



---

*Pharmacol.* 2018; 3-<https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/6057>; 4-<https://www.lemonde.fr/blog/huet/2018/06/29/pesticides-a-faibles-doses-alerte-a-leffet-cocktail/>; 5- Bénit P, Kahn A, Chretien D, Bortoli S, Huc L, Schiff M, Gimenez-Roqueplo AP, Favier J, Gressens P, Rak M, Rustin P. Evolutionarily conserved susceptibility of the mitochondrial respiratory chain to SDHI pesticides and its consequence on the impact of SDHIs on human cultured cells. *PLoS One.* 2019

<sup>x</sup> McKnight S, Hack N. Toxin-Induced Parkinsonism. *Neurol Clin.* 2020 38:853-865.

<sup>xi</sup> Subaraja M, Vanisree AJ. Rotenone causing dysfunctional mitochondria and lysosomes in cerebral ganglions of *Lumbricus terrestris* degenerate giant fibers and neuromuscular junctions. *Chemosphere.* 2016 152:468-80 ; Cruz Jung IED, Assmann CE, Mastella MH, Barbisan F, Spillari Ruaro RA, Roggia I, Turra BO, Chitolina B, de Oliveira Alves A, Teixeira CF, Azzolin VF, Ribeiro EE, Medeiros Frescura Duarte MM, Mânica da Cruz IB. Superoxide-anion triggers impairments of immune efficiency and stress response behaviors of *Eisenia fetida* earthworms. *Chemosphere.* 2021 269:128712.

<sup>xii</sup> Topping CJ, Aldrich A, Berny P. Overhaul environmental risk assessment for pesticides. *Science.* 2020 367:360-363.

<sup>xiii</sup> UICN Comité français, OFB & MNHN 2020 <https://uicn.fr/bilan-13-ans-liste-rouge-france/>

<sup>xiv</sup> Les pesticides exercent une pression de sélection sur les micro-organismes équivalente à celle de l'usage répétés des antibiotiques dans un hôpital. Ce type de maladies, dites maladies nosocomiales, représente la terreur des médecins hospitaliers. En effet, les microorganismes qui causent ces maladies peuvent devenir résistants aux antibiotiques et leur prolifération devenir hors de contrôle.

<sup>xv</sup> Les SDHI dits de nouvelle génération touchent à la fois la SDH (ou complexe II) mais aussi le complexe III de la chaîne respiratoire. Bénit P, Kahn A, Chretien D, Bortoli S, Huc L, Schiff M, Gimenez-Roqueplo AP, Favier J, Gressens P, Rak M, Rustin P. Evolutionarily conserved susceptibility of the mitochondrial respiratory chain to SDHI pesticides and its consequence on the impact of SDHIs on human cultured cells. *PLoS One.* 2019

<sup>xvi</sup> Graillot V, Tomasetig F, Cravedi JP, Audebert M. Evidence of the in vitro genotoxicity of methyl-pyrazole pesticides in human cells. *Mutat Res.* 2012 748:8-16.

<sup>xvii</sup> Kluckova K, Sticha M, Cerny J, Mracek T, Dong L, Drahotka Z, Gottlieb E, Neuzil J, Rohlena J. Ubiquinone-binding site mutagenesis reveals the role of mitochondrial complex II in cell death initiation. *Cell Death Dis.* 2015 6:e1749

<sup>xviii</sup> Jardim-Messeder D, Caverzan A, Rauber R, de Souza Ferreira E, Margis-Pinheiro M, Galina A Succinate dehydrogenase (mitochondrial complex II) is a source of reactive oxygen species in plants and regulates development and stress responses *New Phytol* 2015 208:776-89.

<sup>xix</sup> Les mitochondries, réacteurs nucléaires de nos cellules, peuvent devenir très ... qui deviennent des molécules hautement réactives et toxiques. [www.sciencesetavenir.fr](http://www.sciencesetavenir.fr) > Fondamental > Biologie cellulaire 2019

<sup>xx</sup> Béatrice Gaume, Nathalie Dodet, Jean-Pierre Thomé, Soazig Lemoine. Expression of biotransformation and oxidative stress genes in the giant freshwater prawn *Macrobrachium rosenbergii* exposed to chlordecone. 2015 *Environ Sci Pollut Res Int.* 22:7991-8002.