

« Science et pesticides, une douloureuse histoire »

Sur la question des pesticides, après tant d'années de polémiques, tout le monde ou presque a une opinion, moi également bien sûr. Mais ici dans cet exposé, il ne va pas être trop question d'opinions mais plutôt de faits, tous aisément vérifiables, ou de données scientifiques qu'en bientôt 45 ans pour moi, nous avons pu établir ou connaître. Et de fait je vais vous raconter les voies détournées qui nous ont amenés à rencontrer certaines de ces substances en Octobre 2017 dans notre laboratoire à l'hôpital Robert Debré à Paris. Ceci suppose de faire quelques détours pour vous permettre de mieux partager le cheminement de deux scientifiques vers cette question des pesticides.

Je ne suis pas un grand orateur et les sujets abordés peuvent paraître compliqués, deux raisons pour vous sentir libre de m'interrompre si vous en ressentez le besoin.

2 Qui sommes nous ?

Mais avant même de débiter, deux mots pour dire qui nous sommes et qui nous ne sommes pas. Comme vous allez le voir, de par notre formation et notre histoire, nous ne sommes pas des toxicologues, ces personnes supposées être en mesure de quantifier la toxicité d'une substance, c'est à dire que, ni Paule ni moi-même, ne sommes en rien liés à l'histoire des pesticides et à l'explosion de leur utilisation.

J'ai personnellement débuté mes recherches avec pour objectif de comprendre comment les plantes pouvaient s'adapter aux conditions chaudes et sèches du désert, ceci sans rapport à l'époque avec les préoccupations liées au réchauffement climatique qui n'était d'ailleurs mentionné à l'époque que dans de petits cercles de scientifiques visionnaires. De ces travaux, il est ressorti que pour ne pas sécher sur place en perdant leur eau, les cellules de la plante que j'étudiais bloquaient durant la journée tous les échanges gazeux avec l'extérieur,

dont ceux impliquant l'eau, le gaz carbonique et l'oxygène. Les cellules de cette plante se débrouillaient pour ne respirer que la nuit à la fraîche. Cette rencontre avec la respiration des cellules a orienté toute ma vie scientifique au CNRS. En effet, après quelques années à l'étranger, je me suis consacré à étudier la respiration des cellules, cette fois chez l'homme, ainsi que les maladies qui apparaissent lorsque cette respiration des cellules fonctionne mal.

Paule, elle, est passé par d'autres voies, et, véritable « self-made woman » scientifique, avait acquis tout un tas de connaissances sur la constitution des gènes, la grande excitation du moment, ainsi que sur les mécanismes de diverses maladies survenant lorsque l'information contenue dans les gènes est erronée, ce que l'on appelle les maladies génétiques. C'est à cette époque, dans les années 2000, que nos chemins se sont croisés, car nous avons alors découvert qu'une partie des maladies de la respiration cellulaire étaient en fait dues à des aberrations génétiques.

C'était la grande époque de la génétique, et nous pensions naïvement, en tout cas c'était notre rêve à l'époque, que connaître les gènes allait nous permettre rapidement de soigner toute sorte de maladies.

Malheureusement les maladies de la respiration cellulaire allaient vite nous mettre face à notre naïveté.

3 Les quelques bases pour accompagner notre cheminement

Pour permettre de suivre cet exposé je vais le faire précéder de quelques rappels. Comme vous le savez sans doute tous les êtres vivants quelque ils soient, plantes, champignons ou animaux, sont tous composés de cellules. Cette cellule peut être unique, par exemple la levure que l'on utilise pour faire le pain est un champignon constitué d'une seule cellule, par contre les champignons que nous ramassons dans la nature sont constitués de milliers de cellules. Il en va de même pour la plupart des plantes et les animaux. Un être humain est lui constitué de quelques choses allant de 10 000 à 100 000 milliards de cellules. Ces cellules elles peuvent être très différentes, certaines ne mesurent que quelques

millièmes de millimètres alors que d'autres atteignent plusieurs mètres comme c'est le cas de certaines cellules nerveuses des grandes baleines bleues et celles du cou d'une girafe. Pour un même organisme, une infinité de forme, de tailles, de fonctions, cela chez les plantes, les champignons, ou les animaux, mais elles ont au moins une chose en commun : toutes les cellules respirent. Respirer pour une cellule, cela veut dire récupérer de l'oxygène dans le milieu, ainsi que, pour les champignons et les animaux, des aliments, sucres, graisses, acides aminés, et grâce à l'oxygène faire de tout cela un feu contrôlé pour dégager l'énergie contenue dans les aliments. C'est grâce à cette énergie que nous, les humains, chauffons notre corps à 37, mais aussi que nous sommes capables de respirer, de bouger et de penser.

Cette respiration se déroule dans quasiment toutes les cellules des êtres vivants dans de petites usines, des tous petits sacs que l'on appelle des mitochondries. Il peut y avoir quelques mitochondries dans une cellule ou des dizaines de milliers, ceci variant selon les organes de l'organisme y compris chez l'homme. Mais de nouveau je vous ai dit précédemment que toutes les cellules respirent et bien on peut ajouter que c'est essentiellement grâce aux mitochondries que l'on va trouver dans quasiment tous les organismes et cerise sur le gâteau ces mitochondries possèdent une extraordinaire analogie et vont respirer de façon très analogue.

4 Les conséquences d'une perturbation de la respiration des cellules

Et pourtant, pour ne parler que de l'homme, à notre grande surprise, la perturbation de la respiration cellulaire conduit à un nombre incroyable de conséquences. S'agissant de maladies, des maladies que l'on appellera pour cause, maladies mitochondriales, elles vont depuis des myopathies, des atteintes cardiaques, neurologiques, oculaires, rénales, ou encore des cancers. Elles peuvent apparaître à tout âge de la vie, et toucher un ou plusieurs organes. Il faut l'avouer ici : en 2023, on n'y comprend pas grand-chose car on ne voit pas très bien comment en

touchant juste les mitochondries on peut obtenir un tel spectre de maladies toujours pour ne parler que de l'homme. Clairement les scientifiques se doivent de rester modestes...

Pourquoi vous parler autant de respiration cellulaire et de mitochondries ? Cela peut vous sembler en effet loin des pesticides. Détrompez-vous, en réalité pas du tout, car plus de 40% des pesticides, qu'ils soient insecticides, fongicides, raticides, herbicides, visent à perturber l'utilisation de l'oxygène par les cellules, en premier lieu leur respiration ce mécanisme dont on a vu qu'il était commun à tout le vivant. Notons d'ailleurs qu'avec les pesticides, l'homme n'a rien inventé, il existe de nombreux pesticides naturels visant la respiration, en particulier bon nombre de plantes les utilisent pour se défendre contre les prédateurs.

5 Avec les SDHI, nos premiers pas vers les pesticides

Après ces généralités sur les pesticides, en route pour le laboratoire, ce jeudi après-midi de la fin octobre 2017, Paule et moi mettons la dernière main à la rédaction d'un article tentant d'envisager les mécanismes qui pourraient expliquer l'évolution qui semble si souvent erratique des maladies mitochondriales, y compris de celles dont la cause génétique est pourtant parfaitement connue. Ce jour là, c'est sur une sous-catégorie de celles-ci que nous nous arrachons les cheveux, celles touchant une enzyme précise des mitochondries, que l'on appelle la succinate déshydrogénase. Cette enzyme dans le gène de laquelle nous avons découvert dans les années 90 la première mutation, est connue sous toutes ces faces depuis plus de soixante dix ans. Pourtant ses dysfonctionnements peuvent causer un grand nombre de maladies, qui évoluent selon des lois qui défient notre entendement de scientifiques. Ces maladies sont en effet variables selon les personnes, et évoluent selon une horloge inconnue. Et donc, Paule et moi, nous voilà à nos bureaux, nous questionnant encore et encore. Bien sûr, nous savons que quasiment chaque personne possède un ensemble unique de gènes, que certains de ces gènes peuvent fonctionner différemment selon les conditions, mais nous en arrivons à nous interroger : ne pourrait t'il pas y

avoir des facteurs externes intervenant directement sur le fonctionnement de cette enzyme, la SDH ? Et là, stupeur, sur l'écran de nos ordinateurs, nous découvrons l'existence des SDHI, utilisés à très grande échelle en France et de façon prophylactique, c'est-à-dire avant même qu'un quelconque champignon n'ait été détecté, sans savoir si il y a une quelconque nécessité. Ces SDHI, pour inhibiteurs de la succinate déshydrogénase, honte à nous, l'isolement du monde de la recherche nous avait empêché de les reconnaître jusqu'à ce jour.

Par contre à l'hôpital, nous sommes bien placés pour le savoir, la SDH qui ne marche pas bien, c'est, chez l'homme, chez les enfants en particulier, des atteintes neurologiques majeures, conduisant souvent au pire, ou encore chez les adultes d'autres maladies dont des cancers se révélant souvent tardivement. Panique au laboratoire, comment ose t'on utiliser comme prétendus fongicides, les SDHI. Ch, les vers, les poissons, le constat n'est pas plus brillant. Perturber la SDH a des conséquences variables, souvent différentes d'une espèce à l'autre, mais généralement dramatiques. D'ailleurs dès les années 1960, des collègues californiens, les meilleurs connaisseurs au monde à cette époque de la SDH, avaient souligné la folie de viser cette enzyme avec des pesticides même à faible doses.

De ce point de vue, il n'y a pas de dose qui garantirait une absence d'effets, que ce soit sur la nature ou sur l'homme, s'agissant de poisons non spécifiques et très stables comme les SDHI.

Malheureusement, ces SDHI, parmi une multitude d'autres pesticides, on en trouve partout désormais à l'état de traces. Et là arrêtons nous un instant car que nous dit ce mot traces ? Un mot somme-toute trompeur, 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 ainsi confrontés à cette présence de petites quantités d'un parmi une multitude de pesticides et ceci nous interpelle, nous scientifiques, pour au moins trois raisons essentielles :

- Premièrement, parce que nous avons appris que déjà pour un pesticide, s'il est possible d'en démontrer parfois la toxicité en laboratoire ou en extérieur, il est en réalité impossible d'en garantir la non-toxicité. Ceci est vrai en particulier pour de petites doses sur le long terme 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 milliers ou plutôt de millions d'organismes.

- Deuxièmement, parce que le cas d'école des SDHI nous montre qu'il existe des mécanismes cellulaires compliqués, sur lesquels nous avons travaillé depuis 40 ans, qui sont liés à la perturbation de l'enzyme SDH. Ces mécanismes permettent de prédire que la présence de ces pesticides même à très petite doses pourra se révéler toxique sur le long terme pour un grand nombre d'organismes vivants.

- Enfin, troisièmement, 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. Tous ces pesticides donnent l'occasion de synergies délétères, variables selon les conditions, d'une complexité telle que l'on ne peut même pas imaginer les simuler toutes en laboratoire.

En pratique, l'usage des SDHI, comme de tous les pesticides, dans les pays développés du moins, est censé suivre les recommandations faites par les autorités sanitaires. Ces recommandations, qui sont la base des autorisations de mise sur le marché, reposent sur des procédures visant essentiellement à déterminer une « dose » supposée acceptable (du moins pour l'homme) pour chaque pesticide. Cette dose est calculée à partir des effets observés sur quelques organismes vivants, essentiellement des petits animaux (souris et rat), et des cellules humaines en culture.

Cette approche a produit une sorte de panoplie de procédures négociées pour leur facilité de mise en œuvre et leur plus faible coût, entre les autorités sanitaires européennes et les firmes de l'agrochimie qui les mettent en œuvre. Pour ne parler que de santé, appliqués aux SDHI, ces tests sont supposés permettre de conclure quant à la non-toxicité chez l'homme.

En réalité et pour être direct, il s'agit scientifiquement d'une absurdité : 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. On ne le répètera jamais assez : une toxicité résulterait d'un mécanisme lent et de ce fait 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 est strictement identique. Il n'en aura tout simplement pas le temps.

Et puis, chaque espèce de mammifère pourra avoir une spécificité propre qui fera que la nature et le temps de réponse aux SDHI pourront être spécifique et sans rapport avec celles pouvant intervenir chez l'homme. Quant aux expériences légalement requises et réalisées sur les cellules en culture elles le sont parfois dans des conditions où il est simplement impossible de voir l'effet des SDHI.

La réponse est claire, les tests actuels sont indubitablement défectueux, mais quelques soient les tests, quelques soient les modifications que l'on y apportera, qu'on en ajoute de nouveaux, il restera impossible de déterminer des doses qui seraient sans danger pour l'infini multiplicité des êtres vivants exposés, en particulier chez l'homme pour des imprégnations longues ou répétées. Et bien oui, c'est dur-dur à admettre pour des scientifiques, notre science connaît des limites, et c'est très important de le savoir et d'en tenir compte !

6 « L'histoire française » des SDHI vue par deux scientifiques

Retour au laboratoire où nous venons avec effroi de réaliser l'usage qu'il est fait des SDHI. Ni une ni deux, nous téléphonons le jour même à l'ANSES, l'autorité sanitaire qui autorise en France l'utilisation de tels substances. A ce moment, je dois avouer que je suis juste convaincu qu'au regard des éléments en notre disposition, l'Anses, bien sûr, va prendre des mesures urgentes. Pourtant, Paule refroidit mon optimisme naturel, et la suite montre qu'elle avait raison, pour une fois. Dans les jours qui suivent, les interlocuteurs de l'Anses ne semblent pas particulièrement intéressés par cette question, sinon pour nous proposer de l'argent, dans la mesure où nous serions prêts à lancer des études sur les SDHI.

Pour nous, il n'était pas l'heure de se lancer dans une quelconque étude. Le mécanisme d'action des SDHI était parfaitement connu. Le risque représenté par leur utilisation était dénoncé depuis les années 60. Ce risque celui d'une action inévitable sur tous les organismes exposés, personne ne pouvait prétendre en prédire les conséquences. Pourtant, face à nous, juste un silence insupportable des autorités sanitaires.

3 mois passent : nous contactons le CNRS, l'Inserm, l'Inrae et le ministère de l'Agriculture... aucune réaction

Après 6 mois de silence, : désespérés, nous réunissons une dizaine de collègues, chercheurs et médecins, pour lancer un premier appel dans la presse. Du coup les SDHI étant devenus médiatiques, avec presse, télévisions, et radios, nous voici conviés à l'Anses en Juillet 2018, l'organisme s'étant auto-saisi de la question des SDHI, selon leur propres mots. Je vous laisse apprécier la formulation ! Entre temps, nous recevons au labo les industriels de l'agrochimie, à l'époque l'UIPP, désormais PHYTEIS, et sommes convoqués à l'Assemblée Nationale, puis au Sénat. De la réunion à l'Anses, très décevante de notre point de vue, accouche un comité de 4 personnes, béotiennes sur le sujet SDH, qui finit par rédiger en Janvier 2019, un rapport, ignorant de fait, les questions que nous avons soulevées, et qui

conclut que tout va bien et qu'il n'existe aucune raison d'être inquiets... Début 2020, 450 scientifiques, comprenant les plus grandes pointures nationales et internationales du domaine de la respiration cellulaire, expriment à nos côtés, leur inquiétude à propos des SDHI, demandant, comme nos collègues californiens en 1970, l'arrêt de l'usage actuel de ces poisons. A cette époque aussi, tiens-tiens, la firme Bayer, grande productrice de SDHI, demande à nous voir, puis renonce devant la présence possible de journalistes. Par la suite, en dépit de l'avis rassurant de l'Anses, les réunions, les convocations se succèdent, de nouveau à l'Assemblée Nationale, à la commission nationale de la déontologie et des alertes en santé publique et environnement (cnDApse), à l'office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et techniques (OPECST), au comité consultatif national d'éthique, puis au siège du Cnrs... soit beaucoup de cérémonies bien loin du laboratoire qui concluent toutes, comme le dernier rapport publié en 2022 par l'Inserm que le problème posé par les SDHI est parfaitement préoccupant. Un mouvement d'inquiétude qui continue d'ailleurs maintenant en Europe, et, en France devant la Justice, mais en pratique 6 ans d'épandage supplémentaire des SDHI dans la nature.

Quant à l'Anses, il semble qu'il y ait eu un grand ménage, 100% de nos interlocuteurs initiaux ont disparu. On attend encore le deuxième rapport des fameux experts sélectionnés en 2019 par l'Anses qui est en route pour sa troisième année de report sans plus qu'aucune date de publication ne soit fixée.

En parallèle, dès 2019 au Laboratoire, en croisant les outils génétiques et biochimiques nous démontrions de façon non contestable que : 1, la similitude génétique de la SDH de toutes les espèces vivante, indique que les SDHI ne sauraient être spécifiques d'une espèce donnée ; 2, que les SDHI sont de plus en plus dangereux, car ceux de nouvelle générations, attaquent les mitochondries à au moins un site supplémentaire ; 3, les cellules humaines, lorsqu'elles sont cultivées et testées dans des conditions normales, se révèlent très sensibles aux

SDHI ; 4, Si ces cellules étudiées proviennent de personnes atteintes de certaines maladies génétiques, elles sont encore plus sensibles.

De fait nous ne faisons qu'enfoncer le clou un peu plus, tout était inscrit dans les gènes, pointé du doigt il y a plus de 50 ans et confirmé par la place tenue par ce genre de pesticides dans l'effondrement actuel de la biodiversité. Toute personne, connaissant le sujet et, de bonne volonté, conclurait qu'il n'y a plus rien à démontrer ou à étudier, l'histoire est malheureusement simple et complète. Et pourtant, plusieurs millions d'euros ont été, et sont encore distribués ces dernières années pour soutenir des programmes d'études sur la toxicité des SDHI, une façon de prétendre faire quelque chose, d'acheter le silence des bénéficiaires, et de permettre la continuation de ces pratiques.

7. les pesticides une somme de problèmes insolubles

Le problème des pesticides est bien particulier car à la différence de beaucoup de substances que l'on trouve naturellement dans notre nourriture ou notre l'environnement qui dans certaines conditions peuvent aussi se révéler toxiques, les pesticides ont été sélectionnés ou conçus pour tuer. Il en résulte une question spécifique : quelles sont et seront les conséquences de leur épandage cette fois volontaire à court et long terme sur la biodiversité et la santé humaine.

Malheureusement, nous allons voir que l'on ne peut pas garantir l'innocuité d'un pesticide une fois répandu dans la nature pour différentes raisons.

Dans le désordre il est aisé d'identifier une liste sans fin de problèmes tous aussi insurmontables les uns que les autres.

Par exemple Le problème des cibles inconnues pour une substance donnée car on ne connaît même pas quels sont les organismes qui seront exposés pendant le temps de la durée de vie, parfois inconnue, variable

selon les milieux, des pesticides, certains étant qualifiés d'éternels. Parlant de cibles, Je parle des millions de microorganismes du sol, utiles et inutiles, les vers de terre, les insectes, la macro faune, les oiseaux, les organismes qui trouvent dans les eaux, etc, etc, jusqu'à l'homme, sachant que l'on trouve les pesticides désormais dans tous les milieux, il est totalement inenvisageable de prévoir les dégâts causé par un produit donné a la multitude d'organismes exposés.

Autre problème, celui des interactions inconnues et inévitables avec les éléments du milieu en particulier tous les autres pesticides. Un pesticide donné une fois répandu dans la nature va se trouver de façon imprévisible mêlée à la centaine de pesticides que l'on retrouve dans tous les milieux avec pour nombre d'entre eux des effets croisés, le fameux effet cocktail.

De nouveau aucune solution pour évaluer la chose.

Un quatrième problème des dizaines, voir plus, de produits de dégradation des pesticides, sachant que certains de ces produits peuvent être plus dangereux que le produit initial et que la dégradation, donc ne les produits, va varier selon les milieux. De nouveau un mur infranchissable.

Un cinquième celui posé par la variété des modes d'ingestion et de contact possibles, par l'eau, par l'air, par les aliments, chacun présentant une toxicité propre selon les organismes. De nouveau pas de solution.

Un sixième problème celui des moments d'exposition. Pour parler que de l'homme, on sait bien chez un fœtus, un enfant, un adulte ou une personne âgée, l'action d'un poison ne sera pas la même. Les catastrophes sanitaires se révèlent toujours trop tard ne nous laissant que nos yeux pour pleurer.

Dans les rêves de certains, étudier l'effet des pesticides sur des souris ou des rats apporterait la solution. Pour ces curieux scientifiques, Ces animaux seraient des humains en petits, qui en vivant 3, 4 ans

permettraient d'atteindre le graal « prévoir ». Mais l'on sait qu'il ne s'agit que de rêve. Pour ne parler que du temps, une maladie apparaissant après 30 ans d'imprégnation par des pesticides chez l'homme, même si, chose rare, son devenir est parfaitement un identique chez la souris n'aura pas le temps de se déclarer en quelques années chez une souris. Ainsi le pesticide pourra être déclaré sans problème sans qu'en réalité aucune garantie ne puisse être obtenue ainsi.

De façon générale le problème des tests est souvent résumé dans la presse par l'image des trous dans la raquette. Il est en effet exact que plus on avance, plus on réalise que les tests légaux, négociés avec les industriels, et réalisés en fin de compte par ces mêmes industriels, sont totalement insuffisants. La vérité est qu'il en faudrait un nombre supplémentaire de tests tellement important pour garantir quoique que ce soit que le coût de ces analyses les rend inaccessibles. En réalité l'image est trompeuse il ne s'agit pas de quelques trous qu'il resterait à boucher dans une raquette, mais plutôt que l'on tente de jouer au rugby avec une raquette...

Et la liste pourrait être encore prolongée, et Paule va me probablement me dire que j'en ai oublié plein... par exemple savoir qu'aussi incroyable que cela puisse paraître, l'efficacité des SDHI pour l'agriculture est loin d'être établie.

La seule étude scientifique, indépendante des firmes vendant les SDHI, une méta analyse réalisée aux USA indique qu'au moins pour la culture du Soja par exemple l'intérêt des fongicides est totalement nulle pour les agriculteurs... ça c'est le message de la science. L'actualité vient confirmer la chose. Cette année en France, l'oïdium fait des ravages dans les vignes, entraînant jusqu'à 100% de perte pour certaines parcelles en Alsace. Et, sans surprise après m'avoir écouté, vous noterez que cela intervient malgré l'usage massif fait des fongicides SDHI en France... Là il ne s'agit pas à proprement parler d'un problème mais plutôt du non respect de la législation puisque sans démonstration de leur efficacité les AMM ne devraient pas avoir été accordées.

Pour conclure, permettez-moi cette fois d'exprimer mon opinion partagée avec Paule.

Garantir un jour l'innocuité des pesticides est une illusion mensongère. La biodiversité et toute la nature ont déjà payé un lourd tribut à ce mensonge avec des conséquences gravissimes, également prévisibles pour l'espèce humaine elle-même. Une attitude scientifique appuyée sur l'analyse des 50 dernières années conduit à conclure qu'il ne s'agit que d'une dangereuse illusion principalement entretenue pour des raisons de gros sous. Un grand coup de balai s'impose avec à la clef la substitution de pratiques vertueuses dans les jardins, les maisons, les cultures en substitution à l'usage sans limites des pesticides, dont celui inutile des SDHI. En tout état de cause il s'agit d'un cas d'école pour appliquer le principe de précaution inscrit dans la constitution française !