



“Comprendre pour la
Thérapie”

the Pathophysiology and Therapy
of MITOchondrial Diseases group

PROTECT INSERM U1141 Pathophysiology and Neuroprotection of the Developing Brain

Cher.e.s Collègues,

Paris le 9 Aout 2024

Nous découvrons avec consternation cet article¹ de l'Anses consacré aux risques liés à l'usage des SDHI, un article qui prend place dans une polémique continue depuis 2017 entre cette institution et bon nombre de scientifiques (voir le site *EndSDHI.com* pour un historique complet). En effet, sous couvert d'une approche prédictive, se cache l'absence d'approche scientifique réelle. On y néglige l'extrême complexité des mécanismes d'action des SDHI (particulièrement ceux de la dernière génération) et celle des conséquences qu'une perturbation de la SDH est susceptible d'avoir sur la vie cellulaire, tout autant que des pathologies possibles au niveau des organismes entiers². Ci-dessous vous trouverez quelques points, non exhaustifs, à la base de notre réflexion quant à cet article.

1. Cette prédiction de risques établie pour une situation unique (celle de l'homme) n'a aucune valeur au regard des millions d'organismes exposés à ces poisons. C'est ce nombre impressionnant de cibles potentielles qui fait pour l'essentiel le danger des SDHI, sachant que les rôles de la SDH et/ou leur importance sont extrêmement variables selon les espèces vivantes, depuis les micro-organismes jusqu'à l'homme, et qu'il est irresponsable de ne considérer que les humains lorsqu'on parle de toxicité.
2. Même si de façon inadmissible, l'environnement, la biodiversité sont ici passés à la trappe (en contradiction avec les attributions de l'Agence supposée se préoccuper également de ces questions), ces supposées prédictions réduites à la santé humaine ne prennent pas en compte les fonctions multiples de la SDH selon les organes, les moments du développement de l'organisme et les conséquences extraordinairement complexes d'une perturbation de ces fonctions pour les différents organes du corps humain. Pour information, à ce titre, sans succès à ce jour, malgré plus de trente ans de recherches assidues de par le monde, la communauté scientifique reste incapable d'explicitier les différents tableaux cliniques associés aux perturbations fonctionnelles de la SDH chez l'homme...
3. Question mécanismes, comment ne pas noter la présentation simpliste et fausse qu'il est fait du mode d'action des SDHI. Il est désormais établi qu'en présence de faibles doses de SDHI, au moins dans des systèmes cellulaires humains, le mécanisme délétère des SDHI est lié à la surproduction de superoxydes et non au blocage de l'enzyme. A noter que du fait de ce mécanisme le nombre de substances pouvant donner lieu à une toxicité croisée (effet cocktail) devient considérable. En outre, de nombreux SDHI parmi ceux de la dernière génération sont également des inhibiteurs du complexe III³. L'absence de référence à ces données, pourtant accessibles dans la littérature mais

¹ Trenteseaux C, Fontaine K, Chatzidimitriou E, Bouscaillou W, Mienné A, Sarda X. Cumulative dietary risk assessment for French consumers exposed to succinate dehydrogenase inhibitor pesticides. *Food Chem Toxicol.* 2024 Jul 25;191:114890. doi: 10.1016/j.fct.2024.114890.

² Bénit P, Goncalves J, El Khoury R, Rak M, Favier J, Gimenez-Roqueplo AP, Rustin P. Succinate Dehydrogenase, Succinate, and Superoxides: A Genetic, Epigenetic, Metabolic, Environmental Explosive Crossroad. *Biomedicine.* 2022 Jul 25;10(8):1788. doi: 10.3390/biomedicine10081788. PMID: 35892689

³ 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 Nov 7;14(11):e0224132



“Comprendre pour la
Thérapie”

the Pathophysiology and Therapy
of **MITO**chondrial Diseases group

PROTECT INSERM U1141 Pathophysiology and Neuroprotection of the Developing Brain

curieusement non prises en compte, montre à elle seule l'indigence conceptuelle de ce travail. Les bases de ce « modèle » prédictif sont à réviser...

4. Ces prédictions utilisant des modèles non validés, voir non validables, faussement détaillées concernant des doses affichées de SDHI dans les aliments, ne tiennent pas compte de la contamination généralisée des milieux : eaux (y compris celles des nappes phréatiques utilisées pour l'eau potable), sols et air, multipliant ainsi les voies d'expositions (voies respiratoires non soumises à détoxification par le foie et contacts par la peau), autant de paramètres qui semblent à jamais occultés depuis bien longtemps sans doute du fait de l'entre-soi des personnels de l'Anses.
5. Enfin, la persistance d'une attitude quasi religieuse vis-à-vis du respect ou du non-respect de normes souvent régies par des règles à géométrie variable (qu'elles soient françaises ou européennes), cela malgré des décennies d'errements concernant justement la valeur non fonctionnelle de ces normes (*cf* par exemple les catastrophes observées qui sont liées à l'application de ce genre de normes pour le chlordécone, les néonicotinoïdes ou la roténone) nous semble grave et irresponsable.

Enfin, il reste une sorte de conflit d'intérêt résidant dans le fait que les auteurs sont salarié.e.s de l'Anses, un organisme qui organise ou couvre avec l'agro-industrie et la FNSEA la distribution des pesticides, donc des SDHI, en France depuis 50 ans...

Bonne fin de journée,

Pierre Rustin et Paule Bénit