

Les SDHI, des fongicides sources de polémique



© Can Stock Photo/jirsak

Après le glyphosate, ce sont d'autres produits phytosanitaires qui suscitent l'agitation des antipesticides : les SDHI, nom barbare qui signifie « succinate dehydrogenase inhibitor » (en français, inhibiteur de succinate déshydrogénase).

Tout commence, ou presque, en 2019, lorsque des scientifiques français soulignent que huit molécules fongicides SDHI commercialisées en France sont capables de bloquer l'activité de la SDH (succinate déshydrogénase), certes dans des proportions variables, aussi bien du ver de terre, que de l'abeille et de cellules humaines. Ils rappellent que les SDH de vingt-deux espèces différentes sont très similaires et que les conditions des tests réglementaires actuels de toxicité (systématiquement réalisés en présence de glucose) masquent un effet très important des SDHI, notamment sur des cellules humaines in vitro [1] : ces fongicides induiraient, en l'absence de glucose, un stress oxydatif dans ces cellules, menant à leur mort.

Cette publication a suscité nombre de commentaires, dont ceux de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) précisant qu'« il est hasardeux de comparer les valeurs d'IC 50 obtenues in vitro (mitochondries extraites de cellules et incubées 10 jours en présence de l'inhibiteur) dans des conditions de laboratoire avec les concentrations de SDHI qui pourraient résulter des applications des pesticides sur les cultures. »

Les lanceurs d'alerte

Mi-avril 2018 déjà, une tribune de chercheurs du CNRS, de l'INRA et de l'Inserm, spécialistes réputés des maladies mitochondriales, dont les auteurs de la publication précédemment citée, avait été publiée dans le journal *Libération*, appelant à une suspension de l'utilisation de ces fongicides [2].

En octobre 2018, l'ONG POLLINIS relaie l'alerte des scientifiques en lançant une campagne d'information citoyenne sur les risques posés par les SDHI et une pétition demandant leur retrait immédiat en application du principe de précaution [3].

Le 3 juin 2019, la même ONG et les chercheurs Pierre Rustin et Paule Bénit adressent une pétition au Parlement européen, demandant une réévaluation d'urgence des SDHI et l'application du principe de précaution. Le Bureau des pétitions valide la conformité de cette requête [4].

Le 25 juillet 2019, l'Anses publie un nouveau communiqué dans lequel elle affirme qu'« aucun nouvel élément n'est venu confirmer l'existence d'une alerte sanitaire qui conduirait au retrait des autorisations de mise sur le marché en vigueur, conformément aux règlements nationaux et européens relatifs aux produits phytopharmaceutiques » [5].

Auditionné au Sénat au sujet des SDHI en janvier 2020, le directeur général de l'Anses réaffirme que « le niveau des expositions alimentaires totales rapportées aux seuils toxicologiques actuellement établis est faible et que les dépassements de limites maximales de résidus pour ces substances actives sont exceptionnels. De plus, ces substances sont rapidement métabolisées et éliminées. Enfin, au regard des sources consultées, il n'a pas été identifié de données suggérant une augmentation de l'incidence des cancers spécifiques associés au déficit en SDH, chez l'Homme non porteur de mutation (chez les professionnels exposés par exemple), malgré une commercialisation parfois ancienne de ces molécules SDHI, ni de données suggérant un impact pour les organismes de l'environnement » [6].

Les générations de SDHI et les suspicions

Les SDHI sont une famille chimique relativement ancienne dont le premier représentant date de 1966 avec la carboxine, utilisée principalement en traitement des semences, aujourd'hui retirée du marché dans le cadre de la directive européenne 91/414 en raison de son caractère corvifuge*. Plusieurs substances de la première génération de SDHI (appelées carboxamides à l'époque) virent le jour par la suite : benodanil, fenfuram, mépronil, flutolanil, furametpyr et thifluzamide, mis sur le marché entre 1971 et 1997. Cette première génération de spectre voisin de la carboxine se limitait aux traitements de basidiomycètes comme le charbon, la rouille et les rhizoctones [7].

Le premier SDHI de seconde génération à très large spectre est apparu en 2003 : le boscalid de la société BASF, commercialisé sous le nom de Emerald® aux États-Unis et Cantus® ou Pictor® Pro en France. Le boscalid et les produits de cette seconde génération ont un spectre beaucoup plus large, agissant contre de nombreux champignons responsables des maladies des céréales : basidiomycètes, adélomycètes et ascomycètes.

Depuis 2003, de nombreuses matières actives de cette seconde génération ont été mises sur le marché, de sorte que début 2019, on décomptait onze substances actives de la classe des SDHI sur le marché européen [8] (voir *tableau*). Le marché mondial des SDHI est important pour le secteur agrochimique ; en 2017, il représentait plus de 2 milliards d'euros, et avec une croissance annuelle de 20 %, il pourrait atteindre les 6,5 milliards en 2024.

SDHI*	Famille chimique	Nom commercial** /Fabricant	Dénomination IUPAC
Benzovindiflupyr	Cis crotonaldéhyde	Ascernity®, Solatenol® /Syngenta	<i>N</i> -[11-(dichlorométhylidène)-3-tricyclo[6.2.1.0 ^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trienyl]-3-(difluorométhyl)-1-méthylpyrazole-4-carboxamide
Bixafen	Carboxamide	Aviator® /Bayer (CropScience)	<i>N</i> -[2-(3,4-dichlorophenyl)-4-fluorophenyl]-3-(difluorométhyl)-1-méthylpyrazole-4-carboxamide
Boscalid	Carboxamide	Viverda®, Emerald®, Bell star® /BASF	2-chloro- <i>N</i> -[2-(4-chlorophenyl)phenyl]pyridine-3-carboxamide
Carboxine	Carboxamide	Pestana® /Merck	6-méthyl- <i>N</i> -phenyl-2,3-dihydro-1,4-oxathiine-5-carboxamide
Fluopyram	Pyridinyl éthyl benzamide	Luna® /Bayer	<i>N</i> -[2-[3-chloro-5-(trifluorométhyl)pyridin-2-yl]éthyl]-2-(trifluorométhyl)benzamide
Flutolanil	Anilide	Exteris Stressgard® /Nihon Nohyaku	<i>N</i> -(3-propan-2-yloxyphenyl)-2-(trifluorométhyl)benzamide
Fluxapyroxad	Pyrazole carboxamide	Xzemplar® /BASF	3-(difluorométhyl)-1-méthyl- <i>N</i> -[2-(3,4,5-trifluorophenyl)phenyl]pyrazole-4-carboxamide
Isofétamide	Carboxamide	Kenja® /Ishihara Sangyo Kaisha	3-méthyl- <i>N</i> -[2-méthyl-1-(2-méthyl-4-propan-2-yloxyphenyl)-1-oxopropan-2-yl]thiophene-2-carboxamide
Isopyrazam*	Pyrazole carboxamide	Sunjet Flora® /BASF	3-(difluorométhyl)-1-méthyl- <i>N</i> -(11-propan-2-yl-3-tricyclo[6.2.1.0 ^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trienyl)pyrazole-4-carboxamide
Penthiopyrad	Carboxamide	Velista®, Imtrex® /BASF	(<i>RS</i>)- <i>N</i> -[2-(1,3-diméthylbutyl)-3-thienyl]-1-méthyl-3-(trifluorométhyl)pyrazole-4-carboxamide
Sedaxane	Carboxamide	Vibrance Gold® /DuPont	<i>N</i> -[2-(2-cyclopropylcyclopropyl)phenyl]-3-(difluorométhyl)-1-méthylpyrazole-4-carboxamide

L'enzyme cible, la succinate déshydrogénase (SDH) ou complexe II de la chaîne respiratoire, également appelée succinate-coenzyme Q réductase (SQR), est une oxydoréductase membranaire qui catalyse la réaction succinate + ubiquinone ⇌ fumarate + ubiquinol. Elle est universelle et assure la respiration des cellules de quasiment toutes les espèces vivantes, des plantes et animaux jusqu'aux hommes (les plantes possèdent en plus la photosynthèse et une chaîne respiratoire avec des déshydrogénases). Les SDHI peuvent donc agir sur bien d'autres cellules que celles des champignons. Une respiration défectueuse des cellules provoque de graves maladies chez l'homme (tumeurs, maladies neurologiques...). Ainsi, un blocage de la SDH est connu pour entraîner des maladies graves (maladies neurodégénératives ou tumeurs), avec un spectre très large de symptômes typiques des maladies mitochondriales.

Pourquoi une telle différence d'appréciation en termes d'évaluation de la toxicité ? Selon ces lanceurs d'alerte, dans les conditions actuelles d'évaluation des SDHI, il n'y a aucune chance de mesurer correctement la toxicité de ces substances sur des cultures de cellules humaines ou animales, sachant que toutes ces évaluations sont conduites avec des milieux de culture cellulaire contenant du glucose. Dans ces milieux, les cellules ont la possibilité d'utiliser le glucose pour produire leur énergie de façon alternative à la chaîne respiratoire. Dès lors, même si le fonctionnement des mitochondries est altéré par les SDHI, les cellules peuvent très bien continuer à se développer et à se multiplier. Pour évaluer la toxicité des SDHI, il faudrait donc employer des milieux de culture appauvris en glucose, un point sur lequel les autorités réglementaires auraient dû être plus vigilantes, selon eux.

En résumé, s'agirait-il d'un nouvel épisode du jeu trouble du marketing de la peur et de l'agribashing, ou d'une mise en garde de pratiques opportunistes et ne maîtrisant pas des risques à court, moyen ou même long terme ? La question est légitime mais ne doit pas occulter la réalité des dégâts liés au développement des moisissures, dégâts économiques mais aussi sanitaires. De fait, ces molécules sont toxiques et doivent être manipulées avec précaution. La toxicité chronique, aux doses auxquelles un agriculteur est exposé dans des conditions normales d'utilisation, et aux doses auxquelles la population générale est exposée, doit évidemment être surveillée de près. Faut-il pour autant les interdire en appliquant le principe de précaution, ou plus raisonnablement surveiller de près les conditions de leur mise sur le marché et leur utilisation ? Comme toujours, la condition première d'une utilisation fiable est basée sur l'éducation, le respect des règles édictées et la prise de conscience de chacun vis-à-vis de tous. L'actuelle pandémie de coronavirus et la pratique responsable de la majorité de nos concitoyens plaident en faveur de cette confiance. Quant à agiter l'idée qu'il existerait un formidable complot impliquant le ministère de l'Agriculture, la Fédération nationale des syndicats d'exploitants agricoles (FNSEA), mais aussi des institutions de recherche comme l'INRAE et l'Anses, elle est totalement infondée.

Vers une nouvelle réglementation ?

Le 16 janvier 2019, le Parlement européen a adopté à une forte majorité le rapport de la Commission parlementaire spéciale sur les pesticides, dite « Commission PEST », créée un an plus tôt [9]. Plus des trois quarts des eurodéputés ont voté le

rapport, qui demande à l'Union européenne de multiples améliorations du système d'évaluation et d'homologation des pesticides. Ce document demande notamment de donner des moyens supplémentaires aux agences européennes, et tout particulièrement une nécessaire amélioration de la transparence.

* *Corvifuge* : produit phytosanitaire employé comme répulsif pour les corbeaux et les corneilles.

[1] Bénéit P. *et al.*, 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*, 7 nov. 2019, doi.org/10.1371/journal.pone.0224132

[2] Schaub C., Alerte scientifique sur les fongicides, *Libération*, 15 avril 2018, www.liberation.fr/debats/2018/04/15/alerte-scientifique-sur-les-fongicides_1643533

[3] www.pollinis.org/publications/pesticides-sdhi-une-bombe-a-retardement-pour-les-abeilles-la-sante-et-lenvironnement

[4] www.pollinis.org/publications/sdhi-le-bureau-des-petitions-du-parlement-europeen-accepte-la-petition-de-pollinis

[5] www.anses.fr/fr/content/sdhi-l%E2%80%99anses-fait-le-point-sur-les-travaux-lanc%C3%A9s-suite-%C3%A0-l%E2%80%99avis-de-janvier-2019

[6] www.lafranceagricole.fr/actualites/cultures/phytos-pas-dalerte-sanitaire-sur-les-sdhi-reaffirme-lanses-1,11,3859848707.html

[7] <https://cliniquedugazon.fr/index.php/2018/09/26/benzovindiflupyr-matiere-active-du-ascernity>

[8] www.anses.fr/fr/content/fongicides-sdhi

[9] www.europarl.europa.eu/doceo/document/TA-8-2019-0023_FR.html

Rose Agnès JACQUESY*,
Ex-rédactrice en chef de L'Actualité Chimique, directrice de recherche honoraire du CNRS.

Claude MONNERET**,
Président honoraire de l'Académie nationale de pharmacie, directeur de recherche émérite au CNRS.

* agnes.jacquesy@noos.fr

** c_monneret@orange.fr

RETROUVEZ
la  sur  YouTube

Témoignages de chimistes

vous emmène à la découverte
du monde de la chimie
dans toute sa richesse
et sa diversité.

Abonnez-vous !

