



HAL
open science

Expositions aux fongicides SDHi : épidémiologie et mécanismes de toxicité

Sylvie Bortoli

► **To cite this version:**

Sylvie Bortoli. Expositions aux fongicides SDHi : épidémiologie et mécanismes de toxicité: Impact de l'utilisation de fongicides SDHi : évaluation épidémiologique, épigénétique et métabolique en lien avec le cancer. Les cahiers de la Recherche. Santé, Environnement, Travail, 2022, La santé au travail, 19, pp.29-30. anses-03911615

HAL Id: anses-03911615

<https://hal-anses.archives-ouvertes.fr/anses-03911615>

Submitted on 23 Dec 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Expositions aux fongicides SDHi : épidémiologie et mécanismes de toxicité

Impact de l'utilisation de fongicides SDHi :
évaluation épidémiologique, épigénétique et
métabolique en lien avec le cancer

Sylvie BORTOLI, Inserm UMR 1124,
Faculté des sciences fondamentales et
biomédicales, Paris

Équipes partenaires : **Laurence HUC**, Equipe
Comics, Toxalim UMR 1331, Toulouse – **Judith
FAVIER**, Équipe génétique et métabolisme des
cancers rares, Laboratoire PARCC HEGP, Paris –
Pierre LEBAILLY, Centre François Baclesse,
UMR 1086, Cancers et Prévention, IFR 146
ICORE, Caen

Projet de recherche (en cours depuis 2019) –
Financement : 199.992 € – Contact :
sylvie.bortoli@parisdescartes.fr

Mots-clés : pesticides, exposition professionnelle,
cancer, mitochondrie, reprogrammation métabolique,
épigénome

Les expertises collectives Inserm « Pesticides :
effets sur la santé » publiées en 2013 et en
2021 ont mis en évidence qu'une exposition
professionnelle aux pesticides pouvait être
associée à l'apparition de certains cancers⁹⁴. En
ce qui concerne les fongicides de la famille des
inhibiteurs de la succinate déshydrogénase
(SDHi), il n'existe à ce jour aucune donnée
épidémiologique sur l'impact sanitaire lié à
une exposition des populations travaillant avec
ces substances (qui ne se limitent pas aux seuls
agriculteurs), mais ces effets pourraient ne pas
être encore repérables en raison d'une
utilisation trop récente.

Les fongicides SDHi

Depuis le milieu des années 2000, les
fongicides SDHi sont utilisés pour prévenir et

limiter le développement des moisissures qui
altèrent la qualité et l'apparence des fruits et
des légumes, et qui contaminent les cultures
céréalières. La mise en évidence que ces
fongicides possèdent aussi des propriétés
acaricides et nématocides a conduit à
l'extension de leur utilisation pour l'entretien
des pelouses publiques et des terrains de sport.
On estime leurs volumes de vente compris
entre 500 et 700 tonnes par an entre 2010 et
2017 en France, avec récemment une
diminution de l'utilisation du boscalide au
profit de substances SDHi de nouvelle
génération plus récemment développées et
mises sur le marché tels que le fluxapyroxad,
le fluopyram, le penthiopyrad, le bixafen, le
flutolanil et le sedaxane.

Les SDHi agissent en bloquant la respiration
des mitochondries, des organites cellulaires
présents dans la plupart des organismes vivants
qui jouent un rôle crucial dans la production
d'énergie à partir de nutriments, le stockage du
calcium et le contrôle de la mort cellulaire
notamment. Les SDHi inhibent la succinate
déshydrogénase (SDH), une enzyme-clé de la
chaîne respiratoire des mitochondries
particulièrement bien conservée entre les
espèces⁹⁵.

Les conséquences possibles de l'exposition d'organismes non ciblés aux SDHi

La cible des SDHi est la SDH, une enzyme
mitochondriale qui participe à deux processus
métaboliques majeurs et interconnectés : la
respiration cellulaire, au sein de la chaîne
respiratoire des mitochondries, et le cycle de
Krebs où elle catalyse l'oxydation du succinate
en fumarate. Chez l'être humain, les déficits
héréditaires en SDH, dont les premiers cas ont
été décrits dans les années 90's, sont une cause
d'atteintes neurologiques de l'enfant, de
cardiopathies, de leukodystrophies,

⁹⁴ <https://www.inserm.fr/expertise-collective/pesticides-et-sante-nouvelles-donnees-2021/>

⁹⁵ Bénit et al., PLoS One 2019, DOI: 10.1371/journal.pone.0224132

d'encéphalopathies et de cancers⁹⁶. Les mécanismes cellulaires et moléculaires liés à une l'inactivation de la SDH par mutation génétique ont été bien décrits dans des tumeurs neuroendocrines de type paragangliomes. Plusieurs travaux décrivent que la perte de fonction de la SDH entraîne une accumulation anormale de succinate associée à une disruption de l'homéostasie métabolique, la mise en place d'un phénotype de pseudohypoxie et un remodelage des marques épigénétiques caractérisé par une hyperméthylation de l'ADN et des histones dans les tumeurs humaines et dans des cellules chromafines de souris, ces 3 mécanismes participant à augmenter l'agressivité tumorale⁹⁷.

Les données scientifiques disponibles à ce jour ne permettent pas d'exclure un effet des SDHi sur la SDH d'autres espèces dont l'être humain, d'autant que la structure de l'enzyme est très conservée au cours de l'évolution⁹⁸. Des travaux récents montrent qu'en plus d'inhiber la SDH de champignons pathogènes, les SDHi peuvent inhiber l'activité SDH de mitochondries isolées à partir de cellules humaines, de lombrics et d'abeilles⁹⁹. Par ailleurs, l'évaluation réglementaire des dangers des substances SDHi n'inclut pas l'étude de leur toxicité vis-à-vis des fonctions essentielles portées par les mitochondries (mitotoxicité), ni de leur capacité à altérer l'épigénome (épigénotoxicité), suggérant que la toxicité des SDHi *via* ces mécanismes n'a pas été étudiée. Ainsi, comme le souligne un rapport de l'Anses¹⁰⁰, des incertitudes persistent sur le risque lié à l'utilisation de ces pesticides au regard d'un mode d'action qui est susceptible d'altérer des mécanismes qui ne sont pas

spécifiquement explorés par les procédures d'évaluation actuelles.

Les objectifs du projet SOHO-EpiMetCan

Sur la base d'un réseau interdisciplinaire de partenaires scientifiques, ce projet propose :

1. D'évaluer les expositions professionnelles aux SDHi au sein de la cohorte AGRICAN en lien avec le cancer ;
2. D'étudier les mécanismes d'action des SDHi dans des cellules coliques humaines non tumorales et tumorales et dans des cellules chromafines de souris, avec un focus particulier sur les dysfonctionnements mitochondriaux, la reprogrammation métabolique et le remodelage épigénétique en lien avec la cancérogenèse.

Cette étude devrait permettre d'apporter des connaissances nouvelles à la fois sur l'exposition aux SDHi des agriculteurs ayant présenté un cancer au cours des dix dernières années et sur les mécanismes de toxicité des SDHi.

⁹⁶ Brière et al., Cell Mol Life Sci. 2005, DOI: 10.1007/s00018-005-5237-6.

⁹⁷ Letouzé at al., Cancer Cell. 2013, DOI: 10.1016/j.ccr.2013.04.018

⁹⁸ Bénit et al., PLoS One 2019, DOI: 10.1371/journal.pone.0224132

⁹⁹ *Id.*

¹⁰⁰ Avis de l'Anses, [Saisine n° 2018-SA-0113](#)