

PÉTITION AU PARLEMENT EUROPÉEN SUR L'ÉVALUATION DES RISQUES DES FONGICIDES SDHI POUR LA SANTÉ HUMAINE, LES ÉCOSYSTÈMES ET LES INSECTES POLLINISATEURS

Date : présentée sur le portail des pétitions du Parlement européen
le 3 juin 2019.

Pétitionnaires : des scientifiques (INSERM, CNRS, INRA) et les citoyens
représentés par POLLINIS.

Résumé

Cette pétition répond à une double préoccupation : d'une part, celle d'un groupe de scientifiques de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM), du Centre national de la recherche scientifique (CNRS) et de l'Institut national de la recherche agronomique (INRA), amenés en 2018 à s'inquiéter de l'usage, extensif, depuis le milieu des années 2000, des fongicides SDHI (inhibiteurs de la succinate déshydrogénase – SDH) (1), et de leur impact tant sur la santé humaine que sur les écosystèmes ; d'autre part, celle des citoyens représentés par POLLINIS, association sans but lucratif pour la protection de la biodiversité, qui travaille à identifier les facteurs susceptibles de contribuer à l'effondrement des populations de pollinisateurs en France et en Europe (**ci-après « les pétitionnaires »**).

Les SDHI ont la propriété de bloquer la respiration cellulaire des champignons mais, au regard de leur mode d'action non-spécifique (blocage de l'activité d'une enzyme essentielle présente chez tous les organismes vivants possédant des mitochondries), ils sont susceptibles d'avoir une action délétère sur la plupart des organismes vivants exposés, selon les doses et le temps d'exposition.

L'évaluation réglementaire de ces substances conclut à une absence de risque inacceptable. Néanmoins, l'analyse de la littérature scientifique suggère que les tests menés ne sont pas adaptés au mécanisme d'action propre aux SDHI. Les pétitionnaires interpellent donc le Parlement européen sur l'urgence de ré-évaluer l'impact de ces substances sur la santé humaine, les écosystèmes et les insectes pollinisateurs avec des tests adaptés, définis sur la base de l'**état actuel** des connaissances scientifiques et techniques, comme prévu par le cadre réglementaire relatif à la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques (règlement (CE) n°1107/2009, article 4, paragraphe 1).

Mise en contexte

Les SDHI, inhibiteurs de la succinate déshydrogénase (SDH), sont désormais utilisés à grande échelle en agriculture comme fongicides (2). En inhibant une enzyme de la chaîne respiratoire des mitochondries, la succinate déshydrogénase (également connue sous le nom de complexe II de la chaîne respiratoire mitochondriale), ces molécules sont susceptibles d'atteindre tous les êtres vivants, la succinate déshydrogénase étant constituée de protéines ayant conservé la même structure au cours de l'évolution (3). Du fait de la fonction cruciale de la SDH pour la cellule, à la croisée de la chaîne respiratoire et du cycle de Krebs, une inhibition même partielle de l'enzyme aura des conséquences pouvant aller jusqu'à la mort cellulaire, comme observée chez les champignons exposés aux SDHI. On peut présumer que les autres organismes vivants exposés à ces substances subiront aussi des conséquences plus ou moins graves, selon les doses, les temps d'exposition, la capacité à métaboliser les SDHI et l'usage de substances toxiques additionnelles.

De fait, si l'évaluation réglementaire pour l'homologation de ces substances conclut à « l'absence d'un risque inacceptable », les pétitionnaires veulent attirer l'attention du Parlement européen sur les nombreuses données indiquant que les tests toxicologiques réglementaires requis pour obtenir l'autorisation de mise sur le marché, tant au niveau national qu'euro péen, ne prennent pas en considération certains des risques potentiels que l'utilisation des SDHI pourrait entraîner, tant pour la santé humaine que pour les écosystèmes. Plus spécifiquement, comme exposé ci-dessous, ces tests ne permettent ni d'exclure une **toxicité** majeure chez l'Homme, puisque les mécanismes de toxicité propres aux SDHI (mitotoxicité, reprogrammation métabolique, dérégulation de l'épigénome) ne sont pas pris en compte, ni de quantifier le risque encouru par la faune exposée, en particulier les populations d'insectes butineurs comme les abeilles, compte tenu de l'obsolescence des protocoles actuels d'évaluation du risque des pesticides pour les pollinisateurs. En l'espèce, les pétitionnaires soulignent que les protocoles employés pour évaluer le risque des substances SDHI sur la santé humaine et l'environnement ne sont pas en mesure d'identifier les risques réels que l'exposition à ces fongicides peut comporter pour les organismes non ciblés et, de ce fait, ne satisfont pas aux exigences établies par la réglementation européenne en la matière.

À titre liminaire, il convient tout d'abord de rappeler que **la mise en œuvre de la réglementation européenne relative à la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques doit se faire à la lumière du principe de précaution** : les dispositions du présent règlement (CE n°1107/2009) se fondent sur le principe de précaution afin d'éviter que des substances actives ou des produits mis sur le marché ne portent atteinte à la santé humaine et animale ou à l'environnement (article 1 paragraphe 4 du règlement [CE] n°1107/2009).

A cette fin, pour être approuvée, une substance active doit faire l'objet de tests visant à identifier et à évaluer ses éventuels effets néfastes sur la santé et l'environnement. Les

protocoles d'essais doivent être définis sur la base de l'état actuel des connaissances scientifiques et techniques (article 4 paragraphe 1 du règlement [CE] n°1107/2009). De ce fait, les exigences en matière de données sur les substances chimiques doivent être régulièrement mises à jour afin de prendre en considération les connaissances scientifiques et techniques les plus récentes (considérant n°2 du règlement [UE] n°283/2013).

Or, plusieurs études scientifiques montrent que les tests réglementaires sont insuffisants pour évaluer les substances actives SDHI et satisfaire au haut niveau de protection requis par cadre juridique (voir *infra*). Cependant, les données issues de ces études n'ont pas été considérées dans le processus d'évaluation du risque des SDHI.

En conséquence, la présente pétition vise à interpeller le Parlement européen sur l'urgence de :

- 1. évaluer ou réévaluer les substances SDHI en tenant compte des mécanismes de toxicité qui leur sont propres avec de tests appropriés ;**
- 2. mettre à jour la procédure d'évaluation des pesticides en y intégrant ces nouveaux tests ;**
- 3. appliquer le principe de précaution tant que les résultats de ces tests additionnels ne seront pas connus.**

Nous examinons ci-dessous, dans une première partie **(I)**, la recevabilité de la pétition. Dans une seconde **(II)** et une troisième partie **(III)**, nous démontrons l'insuffisance des tests actuels pour évaluer la dangerosité réelle des substances actives SDHI sur la santé humaine et les abeilles.

I. RECEVABILITÉ DE LA PRÉSENTE PÉTITION :

A. La procédure d'évaluation des risques des substances actives SDHI est un sujet relevant des domaines d'activité de l'Union

Il ressort de la réglementation européenne que tout citoyen de l'Union européenne, ainsi que toute personne physique ou morale résidant ou ayant son siège statutaire dans un État membre, a le droit de présenter, à titre individuel ou en association avec d'autres citoyens ou personnes, une pétition au Parlement européen sur un sujet relevant des domaines d'activité de l'Union et qui le concerne directement (articles 227 du Traité sur le fonctionnement de l'Union européenne et 215, paragraphe 1 du règlement du Parlement européen).

Conformément au règlement (CE) n°1107/2009, la Commission européenne est en charge d'adopter des méthodes harmonisées de détermination de la nature et de la quantité des

substances actives qui peuvent être émises et de produire une liste des substances approuvées qui est accessible au public.

En conséquence, la question de l'efficacité des tests d'évaluation des risques adoptés par la Commission européenne pour évaluer les substances actives SDHI dans le cadre de la réglementation de mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques est bien un sujet relevant des domaines d'activité de l'Union européenne.

B. Compte tenu de la nature de leurs missions et activités, les pétitionnaires sont directement concernés par les lacunes de l'évaluation des risques des substances actives SDHI sur la santé humaine et les abeilles

Les chercheurs associés à cette pétition sont rattachés au CNRS, à l'Université et à l'INSERM, organismes dont les missions constituent une continuité depuis la biologie la plus fondamentale jusqu'à la santé humaine. À ce titre, ils se sentent concernés au premier plan par l'usage irraisonné fait des pesticides SDHI, avec les conséquences inévitables – déjà constatées sur les écosystèmes – et parfaitement prévisibles à plus long terme sur la santé humaine.

Conformément à ses statuts, l'association POLLINIS a pour mission de lutter contre toutes formes d'atteinte à l'environnement et notamment de protéger les abeilles et les pollinisateurs sauvages. Or, de récentes études scientifiques démontrent que les tests en vigueur ne permettent pas d'évaluer la dangerosité réelle des SDHI pour les abeilles et par extension pour l'ensemble des pollinisateurs. En conséquence, ce sujet concerne directement l'association POLLINIS.

En conclusion, l'insuffisance des procédures d'évaluation de la dangerosité des substances actives SDHI est bien un sujet relevant des domaines d'activité de l'Union et concerne directement les pétitionnaires au sens de la réglementation européenne. La présente pétition devra donc être jugée recevable.

II. INSUFFISANCE DES TESTS TOXICOLOGIQUES UTILISÉS POUR ÉVALUER LES EFFETS DES SUBSTANCES SDHI SUR LA SANTÉ HUMAINE

L'analyse de la littérature scientifique disponible, et des conclusions accessibles dans les dossiers d'homologation des substances SDHI, met en évidence cinq failles majeures du processus d'évaluation du risque potentiel de ces substances pour la santé humaine : 1) l'absence de données concernant les mécanismes de toxicité propres à ces substances (mitotoxicité, reprogrammation métabolique, dérégulation de l'épigénome) ; 2) la non prise en compte des effets perturbateurs endocriniens potentiels ; 3) l'inadéquation des modèles rongeurs pour l'étude des maladies mitochondriales entraînées par l'inactivation de la SDH ; 4) l'insuffisance des études des phénomènes d'accumulation ; 5) la non considération de l'importance des maladies mitochondriales en santé publique et des

données épidémiologiques relevant de ces maladies.

Les pétitionnaires veulent notamment attirer l'attention du Parlement européen sur les deux premiers points, particulièrement inquiétants en ce qui concerne la protection de la santé humaine.

II . 1 . Absence de données concernant la mitotoxicité, la reprogrammation métabolique, la dérégulation de l'épigénome

Parmi les pesticides, les SDHI ont ceci de particulier que cette famille de fongicides est la seule dont le mode d'action consiste à inhiber l'enzyme SDH. Or les travaux scientifiques publiés démontrent les conséquences cliniques du blocage de cette enzyme chez l'être humain.

Chez l'Homme, les pertes de fonction de la succinate déshydrogénase, comme celles causées par des mutations génétiques, sont plus ou moins profondes et se manifestent (pour les maladies connues à ce jour) sous des formes très diverses (4). Elles peuvent ainsi se manifester par des atteintes neurologiques gravissimes de l'enfant, des cardiopathies sévères, des tumeurs de la tête et du cou, ou des cancers rénaux ou gastriques (5). L'étude des patients atteints de tels déficits de la SDH a montré l'extrême complexité des mécanismes à l'œuvre dans ces pathologies ainsi que le caractère essentiellement imprévisible de leur évolution. La formation des tumeurs et des cancers relève de dérégulations épigénétiques entraînées par l'accumulation anormale de succinate, elle-même due à la perte de fonction de la SDH (6). Les études in vitro de cellules où la SDH a été inactivée indiquent que les perturbations épigénétiques venant modifier par exemple la méthylation de l'ADN sont des phénomènes extrêmement lents, observés après de nombreux mois de culture (17 passages des cellules, plus d'une année de culture), cela sans apparition de mutations additionnelles (7). Elles indiquent également que les cellules où la SDH est partiellement ou totalement inactive se multiplient parfaitement en condition de culture standard (8).

De fait, la littérature scientifique a démontré qu'avec la perte d'activité de la SDH chez l'Homme des processus non génotoxiques (mitotoxicité, reprogrammation métabolique, dérégulations épigénétiques) sont à l'œuvre dans la cancérogénèse. Or, l'évaluation toxicologique réglementaire met au centre de son analyse l'ADN et ses dommages (test de génotoxicité) et ne prend pas ou peu en considération ces autres fonctions cellulaires pourtant essentielles. En effet, les essais visant à évaluer la génotoxicité des substances actives (point 5.4 de l'Annexe du règlement n°283/2013), ne suffisent malheureusement pas à rendre compte de l'ensemble des risques des SDHI pour la santé humaine. Nous regrettons que le processus d'évaluation actuel considère avant tout l'altération de l'ADN pour conclure à des processus de cancérogénèse. La problématique des SDHI montre qu'il est important de traiter la question de la place centrale accordée à la génotoxicité dans les protocoles d'évaluation si l'on souhaite améliorer le système d'évaluation. Ce verrou est également identifié pour d'autres pesticides ou polluants non génotoxiques et il

est à la source de nombreux hiatus entre les résultats des évaluations réalisées au sein des agences sanitaires et ceux obtenus au sein d'institutions de recherche académique. Il nous semble indispensable que les risques liés à l'utilisation des SDHI soient réévalués et que cette évaluation prenne désormais en considération leur mode d'action lié à un blocage du complexe II de la chaîne respiratoire des mitochondries. Ainsi, le fait que certaines substances actives possédant des modes d'action voisins (par exemple la roténone, qui inhibe le complexe I de la chaîne respiratoire) aient dû être retirées du marché, pourrait être pris en compte dans la délivrance des autorisations de mise sur le marché.

II.2. Non prise en compte des effets perturbateurs endocriniens potentiels

Les évaluations réglementaires, ainsi que les études menées par les agences préposées à la sécurité alimentaire (EFSA et ANSES) mentionnent que les quantités de substances SDHI retrouvées dans les aliments (ainsi que dans les êtres humains) sont en dessous des doses limites (9). Cependant, les méthodologies utilisées dans le cadre réglementaire pour établir ces doses limites (Limites Maximales en Résidus, LMR) ne prennent pas en compte le mécanisme d'action connu des SDHI. Il est donc difficile de savoir si les limites ainsi fixées garantissent l'innocuité des expositions à ces molécules. Qui plus est, il est tout à fait possible que la notion de seuils de toxicité soit non pertinente pour les SDHI, au même titre que pour les perturbateurs endocriniens.

D'ailleurs, la littérature scientifique indique qu'au moins deux substances SDHI, le boscalid et le flutolanil, sont susceptibles d'être des perturbateurs endocriniens (10).

En ce sens, nous sommes inquiets de savoir que la présence de boscalid dans nos aliments ne dépasse pas les Limites Maximales en Résidus (LMR), si l'on considère que la notion de Limite Maximale en Résidus n'est pas applicable dans le cas des perturbateurs endocriniens. En effet, ces limites ont été conçues selon le principe qui veut qu'en dessous d'un certain seuil il n'y a aucun effet toxique : or, les perturbateurs endocriniens pouvant comporter des effets toxiques même à de très faibles doses, pour ceux-ci ce n'est pas la dose qui compte mais plutôt la période d'exposition (par exemple les périodes prénatale et périnatale).

Cela est d'autant plus préoccupant quand l'on sait que le boscalid est le produit le plus détecté parmi les 350 molécules identifiées dans notre nourriture par la dernière étude de l'EFSA (11) sur les résidus des pesticides dans les aliments. Il est intéressant de remarquer que la comparaison entre les données EFSA de 2015 et celles de 2016 montre une augmentation phénoménale de la présence de résidus de boscalid (12).

Nous demandons pour cette raison que les fongicides SDHI soient évalués (ou réévalués) selon le document d'orientation relatif à l'identification des substances contenues dans les pesticides et les biocides présentant des propriétés susceptibles de perturber le système endocrinien (EFSA/ECHA 2018) (13), en accord avec les critères scientifiques

établis dans le règlement (EU) n°2018/605 pour la détermination des propriétés perturbant le système endocrinien pour les produits phytopharmaceutiques.

III. INSUFFISANCE DES TESTS UTILISÉS POUR ÉVALUER LA DANGEROUSITÉ DES SUBSTANCES ACTIVES SDHI SUR LES ABEILLES (*APIS MELLIFERA*, BOURDONS ET ABEILLES SOLITAIRES)

Les études à notre disposition montrent que l'enzyme des abeilles est parfaitement sensible aux SDHI. Compte tenu de la grande persistance dans l'environnement de ces substances (14), l'utilisation massive des fongicides SDHI est extrêmement préoccupante.

En effet, de récentes études scientifiques (cf *infra*) attestent que les fongicides SDHI ont des effets néfastes sur les pollinisateurs (*Apis mellifera*, bourdons, et abeilles solitaires). Les observations de terrain confirment d'ailleurs ces résultats issus de la littérature scientifique : en France, plusieurs enquêtes documentent une corrélation spatiale et temporelle entre des épisodes de mortalité d'abeilles et l'utilisation des SDHI (15). À noter que des épisodes similaires ont été enregistrés aux Etats-Unis, où ils étaient souvent liés à l'utilisation d'une co-formulation boscalid – pyraclostrobin (16), deux substances ayant une action synergique sur la respiration mitochondriale en bloquant respectivement les complexes II et III de la chaîne respiratoire.

Toutefois, les évaluations réglementaires indiquent que ces substances comportent un « faible risque » pour les abeilles : les raisons de cette contradiction entre les résultats des tests réglementaires et les données provenant tant de la littérature scientifique que des observations de terrain s'expliquent par l'inadéquation des tests réglementaires actuellement en vigueur. Les pétitionnaires soulignent que les protocoles d'évaluation du risque des pesticides pour les pollinisateurs actuellement utilisés sont obsolètes et insuffisants, car ils n'incluent pas des tests clé pour identifier l'impact toxicologique réel de ces substances et, de ce fait, ne respectent pas la réglementation européenne en la matière.

Plus précisément, concernant l'évaluation des effets des substances actives sur les abeilles, il est établi au point 8.3.1 du règlement (UE) n°283/2013 que « *lorsque l'exposition des abeilles est probable, il convient de réaliser des essais consacrés à la toxicité aiguë (par voie orale et par contact) et chronique, y compris les effets sub-létaux.* »

Or, les méthodes d'essai actuellement prévues par la Commission européenne pour évaluer la toxicité et les effets des substances actives sur les abeilles ne prennent pas en compte la plupart des effets sub-létaux, ni certains effets de l'exposition chronique, ni les effets synergiques des substances contenues dans les préparations commerciales.

De fait, ces protocoles d'évaluation (17) remontent à 2002, et malgré une mise à jour partielle en 2010, ils demeurent insuffisants pour rendre compte de l'impact réel des

produits phytopharmaceutiques sur les pollinisateurs,. Certains tests clé, pourtant indispensables à l'évaluation des risques posés par la nouvelle génération de pesticides, ne sont pas systématiquement requis, ou ne sont pas requis du tout : tests de toxicité chronique et tests d'accumulation; effets sub-létaux; effets synergiques et effets cocktails ; tests sur des pollinisateurs autres que les abeilles domestiques. Les résultats des recherches disponibles sur les SDHI illustrent ces points (voir *infra*).

III.1. Inadéquation des protocoles d'évaluation du risque en vigueur à l'égard de la toxicité chronique

La procédure réglementaire d'évaluation du risque des pesticides pour les abeilles actuellement en vigueur est fondée sur un système d'évaluation par étapes : si les tests réalisés pendant la première étape (toxicité aiguë) échouent à démontrer une absence de risque, le protocole prévoit alors le passage à l'étape suivante (toxicité chronique, etc.). Dans ce système, la toxicité chronique ne fait donc pas l'objet d'une évaluation systématique.

Il faut en outre considérer que, quand il est mené, le test de toxicité chronique requiert l'analyse des effets des substances actives pendant une période de 10 jours (test OCDE 245). Or, nous savons – au moins en ce qui concerne le boscalid – que les effets toxiques se manifestent à partir du 17ème jour d'exposition, au-delà donc de la période prévue par les protocoles actuels (18). Ces derniers ne permettent donc pas d'évaluer les risques réels d'une exposition chronique des abeilles au boscalid.

En effet, les données issues de la littérature scientifique montrent que, dans le cas du boscalid, la concentration de substance correspondant à la dose létale (celle qui tue 50% de l'échantillon testé) baisse de façon importante proportionnellement à la période de l'exposition, ce qui implique que la toxicité du produit est renforcée par une exposition prolongée. Dans la mesure où cette substance est le fongicide le plus fréquemment retrouvé à l'état de traces dans les analyses de détection de contamination dans les ruchers (19), nous pouvons raisonnablement supposer que les abeilles sont soumises à des doses sub-létales pendant des périodes d'exposition prolongées. Et de fait, un lien direct a été démontré entre la proportion de fongicides retrouvée dans la ruche et l'effondrement des colonies d'abeilles (*bee colony collapse disorder*) (20).

III.2. Absence d'évaluation réglementaire concernant les effets sub-létaux, synergiques et les pollinisateurs sauvages

Les pollinisateurs sauvages sont également exposés aux SDHI : le boscalid, par exemple, a été retrouvé dans un bourdon prélevé sur cinq (21). Nous savons également que l'exposition à cette substance entraîne des effets sub-létaux néfastes sur les abeilles

sauvages, en bouleversant leur capacité à retrouver leur nid (22).

De même, plusieurs recherches montrent l'effet synergique entre fongicides et autres pesticides (23): le boscalid par exemple double la létalité des insecticides néonicotinoïdes (24). Toutefois, à présent, ni les effets synergiques ni la plupart des effets sub-létaux ne sont pris en compte dans les évaluations du risque pour les pollinisateurs. Il faut enfin souligner que ces évaluations réglementaires sont limitées actuellement aux seules abeilles domestiques.

De fait, l'impact de ces substances dépend de phénomènes d'accumulation et/ou de la durée de l'exposition, de phénomènes synergiques ainsi que d'expositions à des doses sub-létales qui doivent être prises en compte pour une évaluation réaliste. En particulier, la durée des tests est à redéfinir et à inclure dans les processus d'évaluation des matières actives et des formulations commerciales. De même, les effets sub-létaux et les effets synergiques doivent être correctement évalués. Enfin, ces tests ne doivent pas être limités aux abeilles domestiques, mais doivent aussi être menés sur d'autres pollinisateurs, comme les bourdons et les abeilles solitaires, car les SDHI ont évidemment un impact sur l'ensemble des insectes butineurs.

Conclusions

Comme exposé précédemment, les tests réglementaires ayant conduit à l'autorisation de mise sur le marché des SDHI ne permettent pas, en réalité, de conclure à une absence de risque pour l'Homme. De même, l'impact des SDHI sur les insectes butineurs n'est pas suffisamment évalué.

Au vu de ces carences dans les protocoles d'évaluation actuels, les pétitionnaires demandent que de nouveaux tests (toxicologiques et écotoxicologiques), propres à mieux caractériser les atteintes susceptibles de résulter de l'exposition aux SDHI et fondés sur les études scientifiques plus récentes, soient intégrés dans le processus d'homologation des pesticides au niveau national et européen, comme l'indique le considérant n°2 du règlement (UE) n°283/2103 établissant les exigences en matière de données applicables aux substances actives : *« il est nécessaire de modifier les exigences en matière de données sur les substances chimiques afin de prendre en considération les connaissances scientifiques et techniques actuelles. »*

L'étude des malades atteints de dysfonctions mitochondriales nous a appris que les conséquences de tels dysfonctionnements sont éminemment variables d'un individu à l'autre et peuvent n'être sensibles qu'après des années, voir des décennies, bien que ces dysfonctions soient présentes dès la naissance. Parmi les plus graves de ces conséquences en cas de déficit de la SDH chez l'Homme, on relève des encéphalopathies liées à une nécrose des noyaux gris centraux et l'apparition de tumeurs localisées dans le cou, la tête, le thorax, l'abdomen ou le petit bassin. Nous ne connaissons pas les causes de cette variabilité, ni ne sommes capables d'expliquer les délais constatés dans

l'apparition des symptômes. Dès lors, dans le contexte d'une évaluation du danger représenté par l'usage des SDHI qui bloquent la SDH depuis les champignons jusqu'à l'Homme, il est extrêmement délicat de proposer de quelconques protocoles qui pourraient assurer une utilisation sans danger de ces molécules. De ce fait, pour éviter une possible catastrophe sanitaire, il apparaît urgent aux pétitionnaires d'appliquer le principe de précaution et de surseoir à l'autorisation de mise sur le marché de ces molécules tant que la démonstration de leur innocuité n'aura pas été apportée.

Dès maintenant, il nous semble néanmoins nécessaire de demander la réalisation de tests en laboratoire, tests peu onéreux, dans des conditions susceptibles d'établir la toxicité mitochondriale de toute substance, y compris les SDHI, seule ou en association, sur des cellules humaines en culture. Ces conditions supposent d'éviter la présence en excès de glucose, présence qui rend superfétatoire l'activité mitochondriale pour la survie des cellules et ainsi conduit à masquer la mitotoxicité des molécules testées. Un échec du passage de tels tests devrait être suffisant pour ne pas accorder – ou pour retirer – les autorisations de mise sur le marché de ces molécules.

En ce qui concerne l'évaluation du risque pour les insectes pollinisateurs, les pétitionnaires demandent que les tests prévus pour l'approbation des substances actives par la réglementation européenne fassent l'objet de mises à jour permettant d'évaluer la dangerosité réelle des fongicides SDHI sur les abeilles (*Apis mellifera*, bourdons, et abeilles solitaires).

Dans la mesure où nous disposons désormais d'études scientifiques démontrant que l'impact des substances actives SDHI dépend de phénomènes d'accumulation et/ou de la période d'exposition des abeilles (*Apis mellifera*, bourdons et abeilles solitaires), les pétitionnaires :

- demandent que ces connaissances scientifiques soient prises en compte lors des procédures d'évaluation et de réévaluation de ces substances (comme c'est le cas actuellement pour le boscalid, pour lequel l'EFSA doit présenter ses conclusions en juillet 2019) ;
- soulignent l'urgence d'adopter des méthodes d'essai qui prennent en compte les effets à long terme (toxicité chronique au-delà de 10 jours), les phénomènes synergiques et l'exposition à des doses sub-létales de SDHI ;
- invoquent l'application du principe de précaution vis-à-vis de la commercialisation des fongicides SDHI tant que les résultats de ces tests additionnels ne seront pas disponibles ;
- demandent une étude sur l'action synergique de la formulation boscalid-pyraclostrobin sur la respiration mitochondriale.

NOTES

(1) Les substances actives SDHI actuellement autorisées sur le marché de l'Union européenne sont les suivantes : Benzovindiflupyr, approuvée le 2 mars 2016 jusqu'au 2 mars 2023 ; Bixafen, approuvée le 1 octobre 2013 jusqu'au 30 septembre 2023 ; Boscalid, approuvée le 1 août 2008 jusqu'au 31 juillet 2019 ; Carboxin, approuvée le 1er juin 2011 jusqu'au 31 mai 2021; Fluopyram, approuvée le 1er février 2014 jusqu'au 31 janvier 2024 ; Flutolanil, approuvée le 1er mars 2009 jusqu'au 28 février 2019 ; Fluxapyroxad, approuvée le 1er janvier 2013 jusqu'au 31 décembre 2022.

(2) Bénit *et al.* (2018), "A new threat identified in the use of SDHIs pesticides targeting the mitochondrial succinate dehydrogenase enzyme", *BioRxiv*, en pre-print; ANSES (2019), *Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à l'évaluation du signal concernant la toxicité des fongicides inhibiteurs de la succinate deshydrogénase (SDHI)*, Saisine n° 2018-SA-0113.

(3) Her and Maher (2015), "Succinate Dehydrogenase Loss in Familial Paraganglioma: Biochemistry, Genetics, and Epigenetics". *International Journal of Endocrinology*, Vol. 2015, pp. 1-14.

(4) Rustin *et al.* (2002), "Succinate dehydrogenase and human diseases: new insights into a well-known enzyme". *European Journal of Human Genetics*, Vol. 10, No. 5, pp. 289-291.

(5) Briere *et al.* (2005), "Mitochondrial succinate is instrumental for HIF1alpha nuclear translocation in SDHA-mutant fibroblasts under normoxic conditions". *Human Molecular Genetics*, Vol. 14, No. 21; pp. 3263-3269.

(6) Letouze *et al.* (2013), "SDH mutations establish a hypermethylator phenotype in paraganglioma". *Cancer Cell*, Vol. 23, No. 6, pp. 739-752.

(7) Letouze *et al.* (2013), *op. cit.*

(8) Briere *et al.* (2005), *op. cit.*

(9) Voir par exemple l'Avis ANSES déjà cité (2019: pp. 25-27) et EFSA (2018), 2016 European Union report on pesticide residues in food, *EFSA Journal*, Vol. 16, No.7; p. 5348.

(10) Le boscalid figure sur la liste TEDX, regroupant les familles de molécules pour lesquelles au moins une étude a été publiée dans une revue scientifique qui montre un effet de perturbation endocrinienne. (<https://endocrinedisruption.org/interactive-tools/tedx-list-of-potential-endocrine-disruptors/search-the-tedx-list>). Pour le flutolanil voir Y.J. Oh *et al.* (2007), "Investigation of the estrogenic activities of pesticides from Pal-dang reservoir by in vitro assay", *Science of the Total Environment*, No. 388, pp. 8-15.

[11] EFSA (2018), *op.cit.*, p. 64.

[12] EFSA (2018), *op. cit.*; EFSA (2017), *The 2015 European Union report on pesticide residues in food*, p. 61.

[13] European Chemical Agency et EFSA (2018), *Guidance for the identification of endocrine disruptors in the context of Regulations (EU) No 528/2012 and (EC) No 1107/2009*, disponible sur <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2018.5311>.

[14] Chin and Zhang (2010), "Dissipation and residues of boscalid in strawberries and soils", *Bulletin Environmental Contamination Toxicology*, No. 84, pp. 301-304. Reilly *et al.* (2012), "Occurrence of boscalid and other selected fungicides in surface water and groundwater in three targeted use areas in the United States", *Chemosphere*, No. 89, pp. 228-234.

[15] En France, plusieurs enquêtes font état d'une corrélation spatiale et temporelle avérée entre des épisodes de mortalité d'abeilles et l'utilisation des SDHI, parmi lesquelles: 1) l'enquête phyto conduite par le SRAL en 2012 à la suite d'importantes mortalités d'abeilles dans le secteur arboricole de Saint Paterne-Racan (37); 2) le Bilan Intoxications 2016 du Réseau des Troubles des Abeilles, qui rapporte un effet délétère du boscalid sur le colza (coïncidence entre date de traitement et observation des troubles, matière active identifiée sur abeille et appliquée sur colza + confirmation palynologique de l'espèce végétale butinée, voir Ministère de l'Agriculture de l'Agroalimentaire et de la Forêt [2017], Bilan 2016 du réseau de surveillance des troubles des abeilles); 3) récemment, en mai 2018, le rapport d'expertise mené suite à la mort de 2 millions d'abeilles en Occitanie, accidentellement exposées à un épandage de Voxan, un autre produit contenant un SDHI, similaire au Boscalid (Bonnin, N. [2018], Un apiculteur de Haute-Garonne perd deux millions d'abeilles et soulève un élan de solidarité; France Bleu Occitanie; C L [2018]. Ariège : plus d'un million d'abeilles empoisonnées par un fongicide, France 3 Occitanie).

[16] Degrandi-Hoffman *et al.* (2015), "Effects of Oral Exposure to Fungicides on Honey Bee Nutrition and Virus Levels", *Journal of Economic Entomology*, Vol. 108, No. 6, pp. 2518-2528.

[17] SANCO, 2002; plus particulièrement dans le EPP0 Standard PP1 (4, 2010): *Test methods for evaluating the side-effects of plant protection products on honey bees*. Des lignes directrices à jour avec les dernières connaissances scientifiques existent (EFSA Guidance Document on Risk Assessment on Bees, 2013/2014) mais leur adoption reste à ce jour bloquée par le SCoPAFF (Standing Committee on Plants, Animals, Food and Feed).

[18] Simon-Delso *et al.* (2018), "Time-to-death approach to reveal chronic and cumulative

toxicity of a fungicide for honeybees not revealed with the standard ten-day test”, *Scientific Reports*, Vol. 8, No. 1, pp. 1-11.

(19) *Ibid.*

(20) Simon-Delso *et al.* (2014), “Honeybee Colony Disorder in Crop Areas: The Role of Pesticides and Viruses”, *Plos One*, Vol. 9, No. 7, pp. 1-15.

(21) Botias *et al.* (2017), “Quantifying exposure of wild bumblebees to mixtures of agrochemicals in agricultural and urban landscapes”, *Environmental Pollution*, No. 222, pp. 73-82.

(22) Artz et Pitts-Singer (2015), “Effects of fungicide and adjuvant sprays on nesting behavior in two managed solitary bees, *Osmia lignaria* and *Megachile rotundata*”, *PLoS ONE*, Vol. 10, No. 8, pp. 1-19.

(23) Sgolastra *et al.* (2017), “Synergistic mortality between a neonicotinoid insecticide and an ergosterol- biosynthesis- inhibiting fungicide in three bee species”, *Pest Management Science*, Vol. 73, No. 6, pp. 1236-1243; Sgolastra *et al.* (2018), “Combined exposure to sublethal concentrations of an insecticide and a fungicide affect feeding, ovary development and longevity in a solitary bee”, *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, No. 285, No. 1885.

(24) Tsvetkov *et al.* (2017), “Chronic exposure to neonicotinoids reduces honey bee health near corn crops”, *Science*, Vol. 356, No. 6345, pp. 1395-1397.