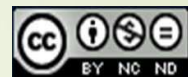


Manger est-il encore bon pour la santé?

De la sécurité alimentaire à la protection environnementale: enjeux, controverses et éthique.

Pour toute utilisation du contenu de cette présentation, veuillez citer l'auteur, son organisme d'appartenance, le titre et la date du document, ainsi que le volet 2 de l'atelier 2018 « Sciences et croyances : enjeux éthiques de la construction des connaissances scientifiques » de la Plateforme « Ethique et Biosciences » de Toulouse. Merci.



Laurence HUC

Chargée de Recherche INRA

TOXALIM, Toulouse

Equipe COMICS « Contaminants & Stress Cellulaire »





Toxicologie:

Discipline qui étudie les effets néfastes
d'agents biologiques, chimiques ou
physiques
sur les êtres vivants
(et notamment l'être humain)

Toxicologie Alimentaire

Bénéfice

Risque



Quels sont les bénéfices et les risques de manger cette pomme?



Bénéfice

Risque

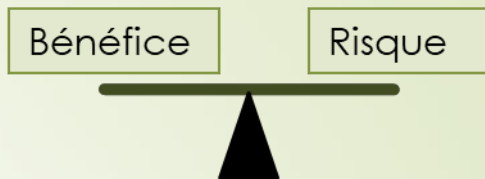


“An apple a day keeps the doctor away”



- 80 kcal/ pomme
- Évite coup de pompe
- Impression de satiété
- Gorgée d'eau
- Baisse la tension
- Fibres
- Polyphénols
- Pectines
- Vitamines

Valeur nutritive pour une pomme non pelée de 100g				
Eau	Protéines	Lipides	Glucides	Fibres
84,3 g	0,3 g	0,3 g	12,6 g	2,5 g
Valeur énergétique : 52 kcal				
Vitamine C : 4,6 mg				



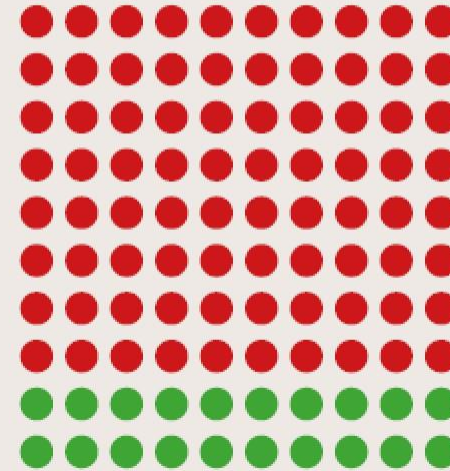
- 80 millions de tonnes par an dans le monde
- 527 variétés de pommes
- Associé à l'élévation du pouvoir d'achat dans le monde
- Aliment des classes moyennes
- Chine: 10 millions
- France: 3^e producteur mondial:
 - 1 pomme sur 10 est française dans le monde
 - 1 pomme sur 5 est française en europe
- Production: provence alpes cote d'azur
- Bretagne et Normandie: pour le cidre
- L'AOP: dans le Limousin



RÉSIDUS QUANTIFIABLES

Sur 5 ans,

79,7% des échantillons contiennent des résidus de pesticides mesurés.



Échantillons avec résidus de pesticides en %



Bénéfice

Risque



Moniliose
Oïdium
Tavelure
(champignons)

← antifongiques

Carpocapses
Pucerons
(insectes)

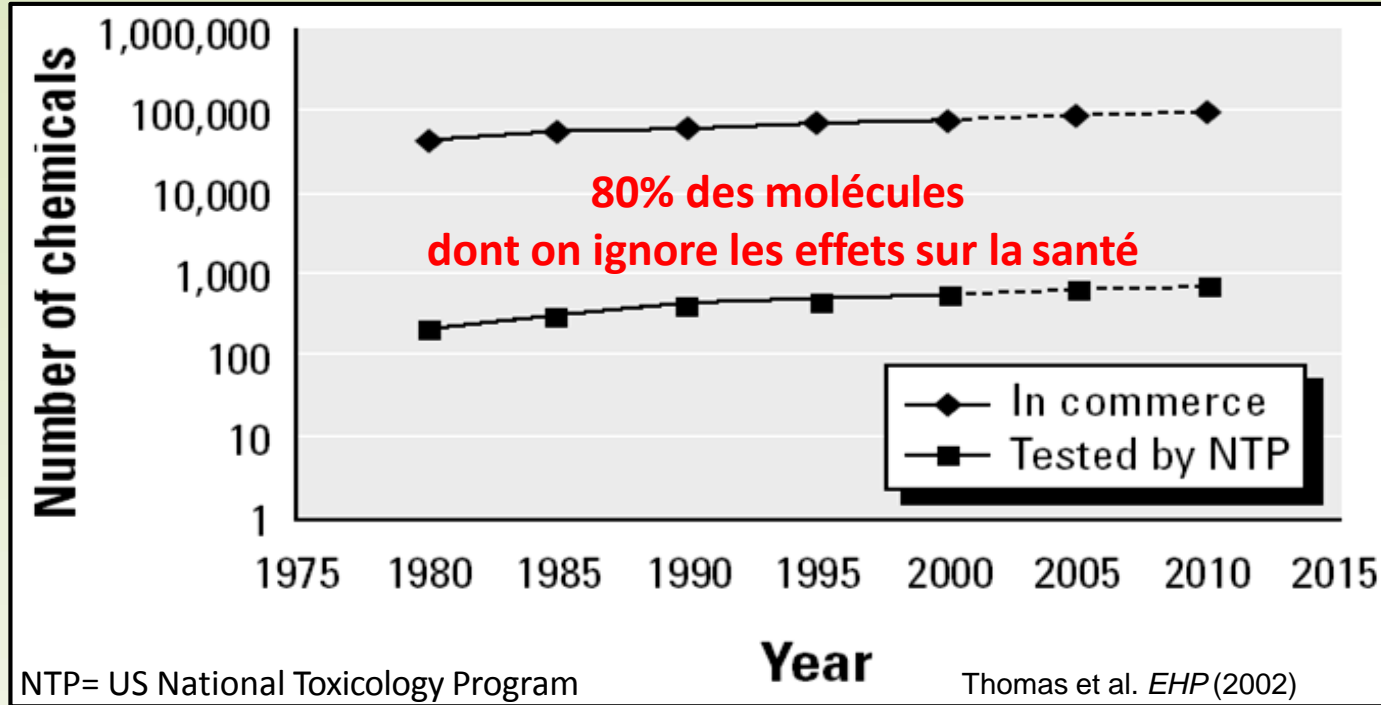
← insecticides

- Nombre de traitements annuels: 36 en 2015
- 6 résidus de pesticides sur une pomme
- 9 mois pour avoir une pomme: beaucoup de soins

Contraintes de la Toxicologie Humaine

7

100 000 produits chimiques commercialisés et 1 000 nouveaux/an



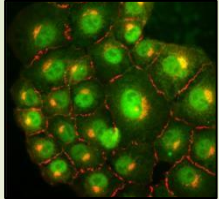
Observations descriptives → compréhension des mécanismes au niveau cellulaire

Quantitatives et Qualitatives

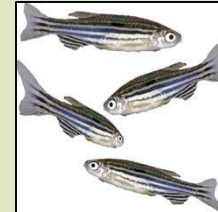
Prédictions en Toxicologie

→ Dépendent des études scientifiques

→ Empirique: basé sur expérience



Animaux
cultures cellulaires
autres

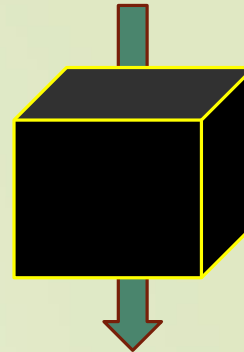


Différences entre
Modèle expérimental
et être humain



Extrapolation à
l'être humain

In vivo
In vitro



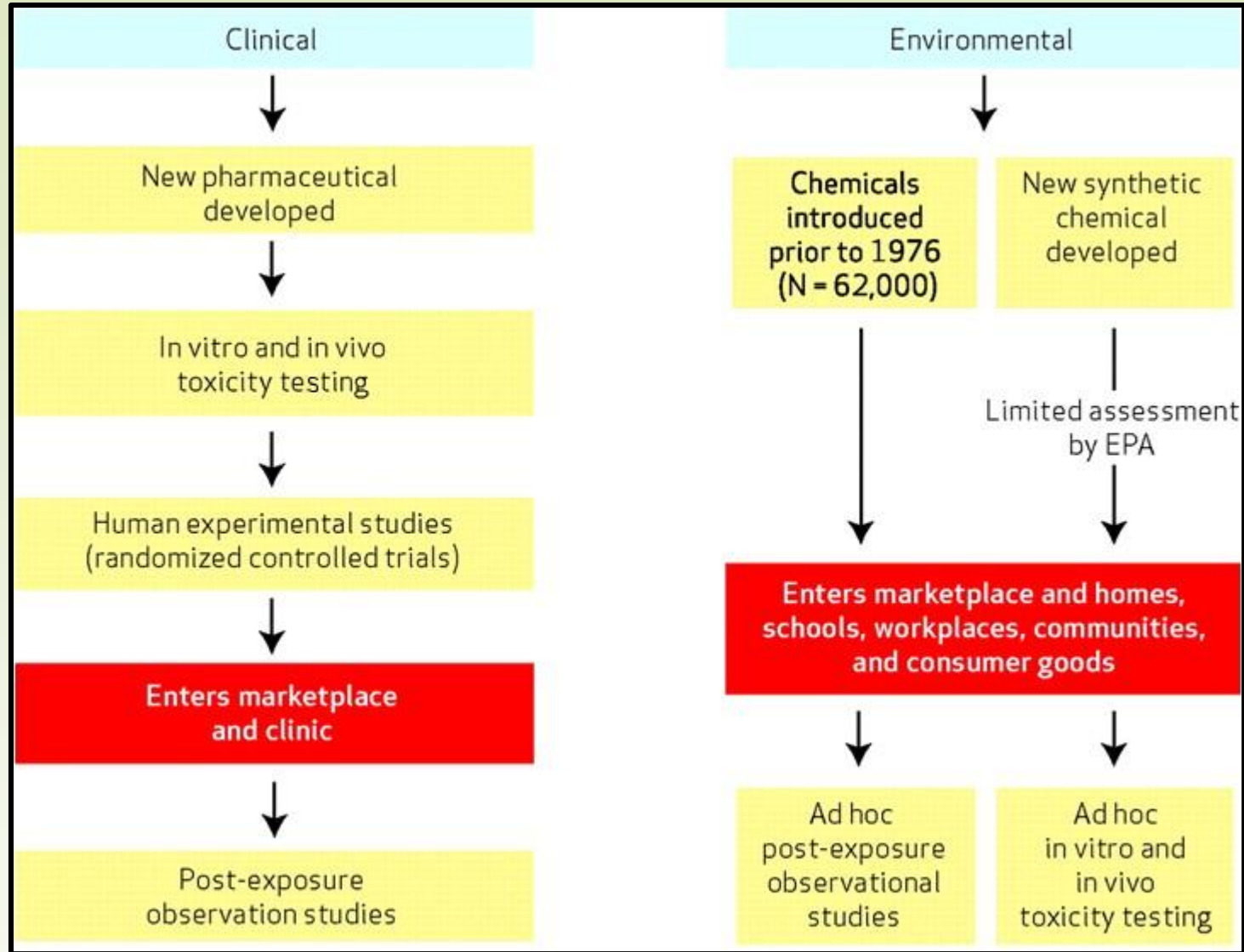
? Effets chez l'être humain ?

Fœtus, enfant, adolescent, adulte, âgé, homme ou femme

Règlementation REACH

Spécificité de la Toxicologie environnementale

9



REACH**Registration, Evaluation, Authorization of Chemicals**

Directive Européenne

Sécurité des produits chimiques sans compromettre l'industrie chimique européenne

En vigueur depuis 1er juin 2007,

Géré par la Direction générale de la prévention des risques (DGPR)

- Protéger santé humaine et environnement
- Libre circulation des substances dans le marché intérieur
- Renforcer la transparence
- Stimuler l'innovation et maintenir la position concurrentielle de l'industrie chimique
- Centraliser l'information et partager les connaissances sur les produits chimiques
- Promouvoir des alternatives aux essais sur des animaux



**Ne s'applique pas aux médicaments, ni produits alimentaires, ni phytosanitaires
Ni quand moins d'une tonne par an et par importateur/producteur**

ANSM= agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

EMA= European medicines agency

ANSES= Agence Nationale de la sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

EFSA= European Food Safety Authority

11 avril 2017

Résidus de pesticides dans les aliments : le risque pour les consommateurs reste faible

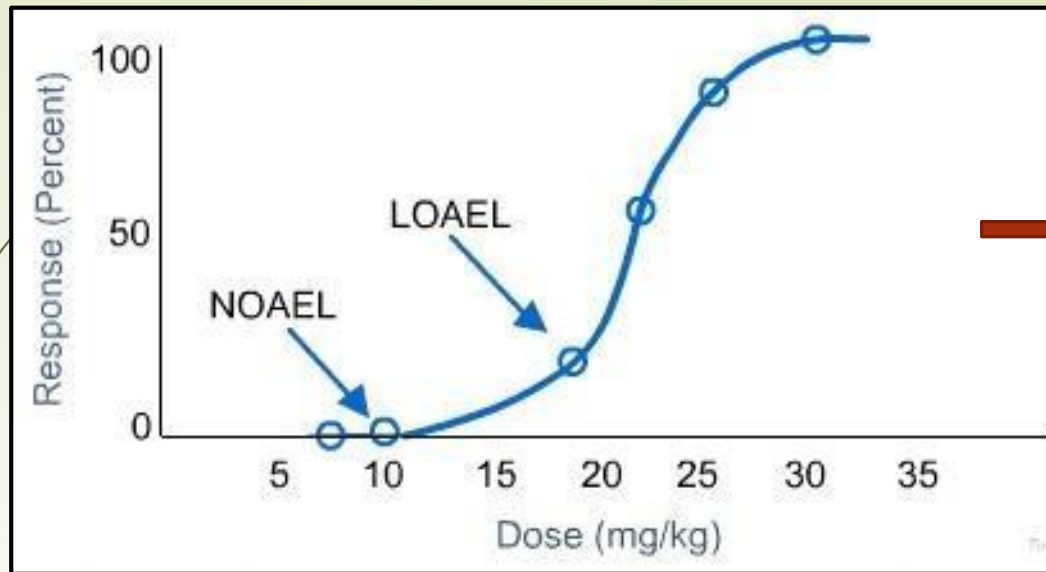


- 97,2 % des échantillons analysés se situent dans **les limites permises** par la législation de l'UE.
- 53,3 % des échantillons testés étaient exempts de résidus quantifiables tandis que 43,9 % contenaient des résidus ne dépassant pas **les limites légales permises**.

**Établir les Limites maximales
permises DJA= dose journalière
admissible**

NOAEL = No Observable Adverse Effect
= *dose la plus forte pour laquelle il n'y a pas d'effet négatif*

LOAEL = Lowest dose which an Adverse Effect
= *dose la plus faible pour laquelle on observe un effet négatif*



Extrapolation à l'Homme
pour estimer les **seuils
maximum d'exposition**
en dessous desquels il n'y a
pas d'effet négatif

Agences réglementaires: ANSES, EFSA

Cancérogènes: CIRC ou IARC (english)

**Établir les Limites maximales
permises DJA= dose journalière
admissible**

- Dépend du pays où l'on habite
- Voire... des lieux où l'on vit
- Exemple de la chlordécone
- Insecticide (charançon du bananier)



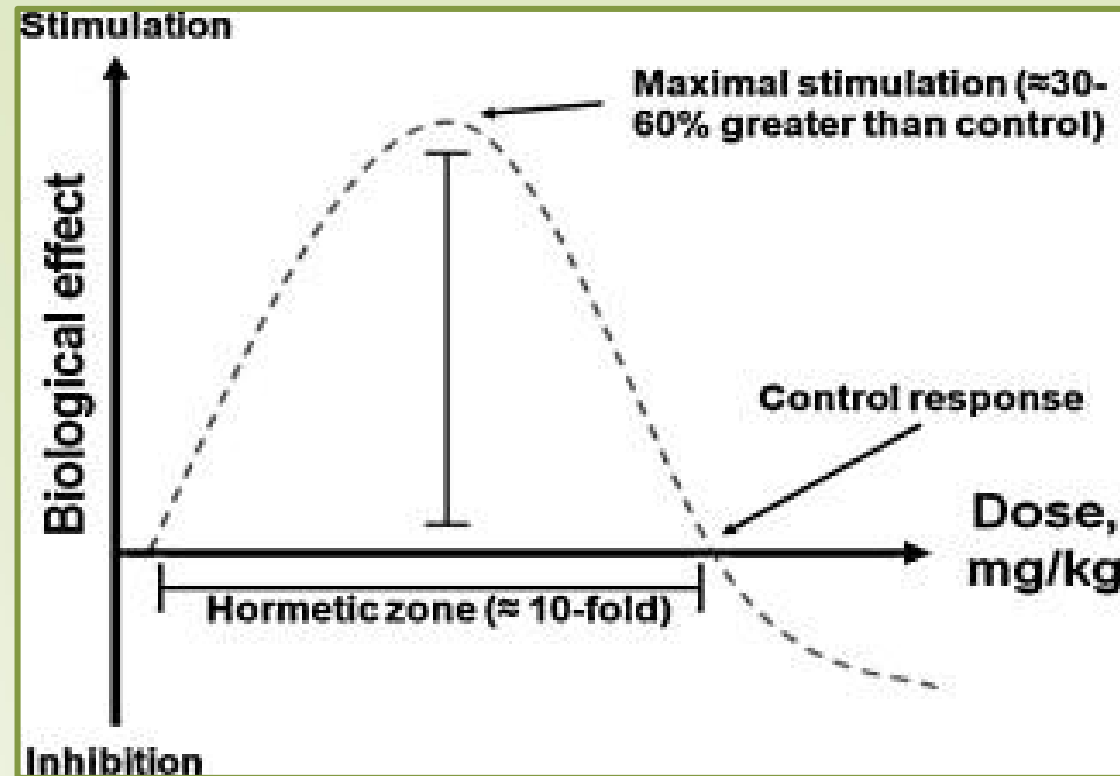
Martinique



DJA: 10 fois plus élevée aux Antilles
→ Cancer de la prostate
Classée 2B au CIRC (1979)

Effet Faiblesdoses

Cas de perturbateurs endocriniens qui, mimant l'action des hormones, ont plus d'effets à faible dose



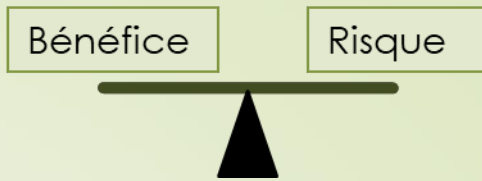
Non reconnu par les autorités



Paracelse: 1493-1541

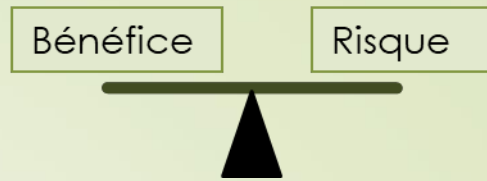
« Toutes les choses sont poison, et rien n'est sans poison ; seule la dose fait qu'une chose n'est pas un poison »

Pommes issues de l'agriculture biologique



Exige une culture de qualité: limiter la croissance des champignons
→ mycotoxines: toxines produites par les champignons

Pommes OGM



Ne brunissent pas une fois coupées

Réduire l'utilisation des pesticides?

→ Pour le moment, la tendance va à l'augmentation de leurs utilisations

Doit-on penser la toxicité des OGM en terme de santé humaine plutôt qu'en tant qu'impact environnemental et les conséquences économiques et sociétales?

Impact environnemental < impact sur la santé humaine?

11 avril 2017

Résidus de pesticides dans les aliments : le risque pour les consommateurs reste faible

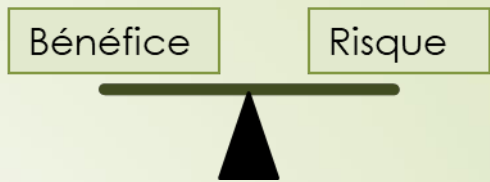
- 97,2 % des échantillons analysés se situent dans **les limites permises** par la législation de l'UE.
- 53,3 % des échantillons testés étaient exempts de résidus quantifiables tandis que 43,9 % contenaient des résidus ne dépassant pas **les limites légales permises**.



Les Limites maximales permises

→ Et l'effet Cocktail?

- Nombre de traitements annuels: 36 en 2015
- **6 résidus de pesticides sur une pomme**

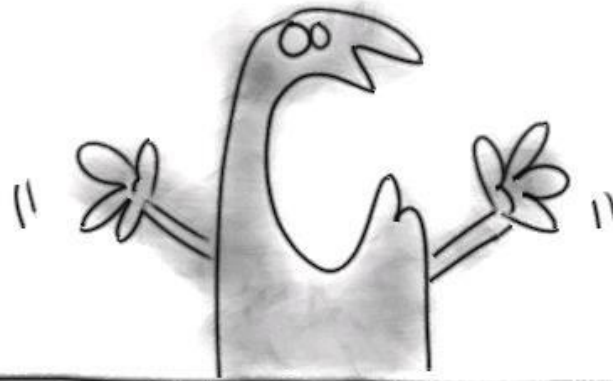


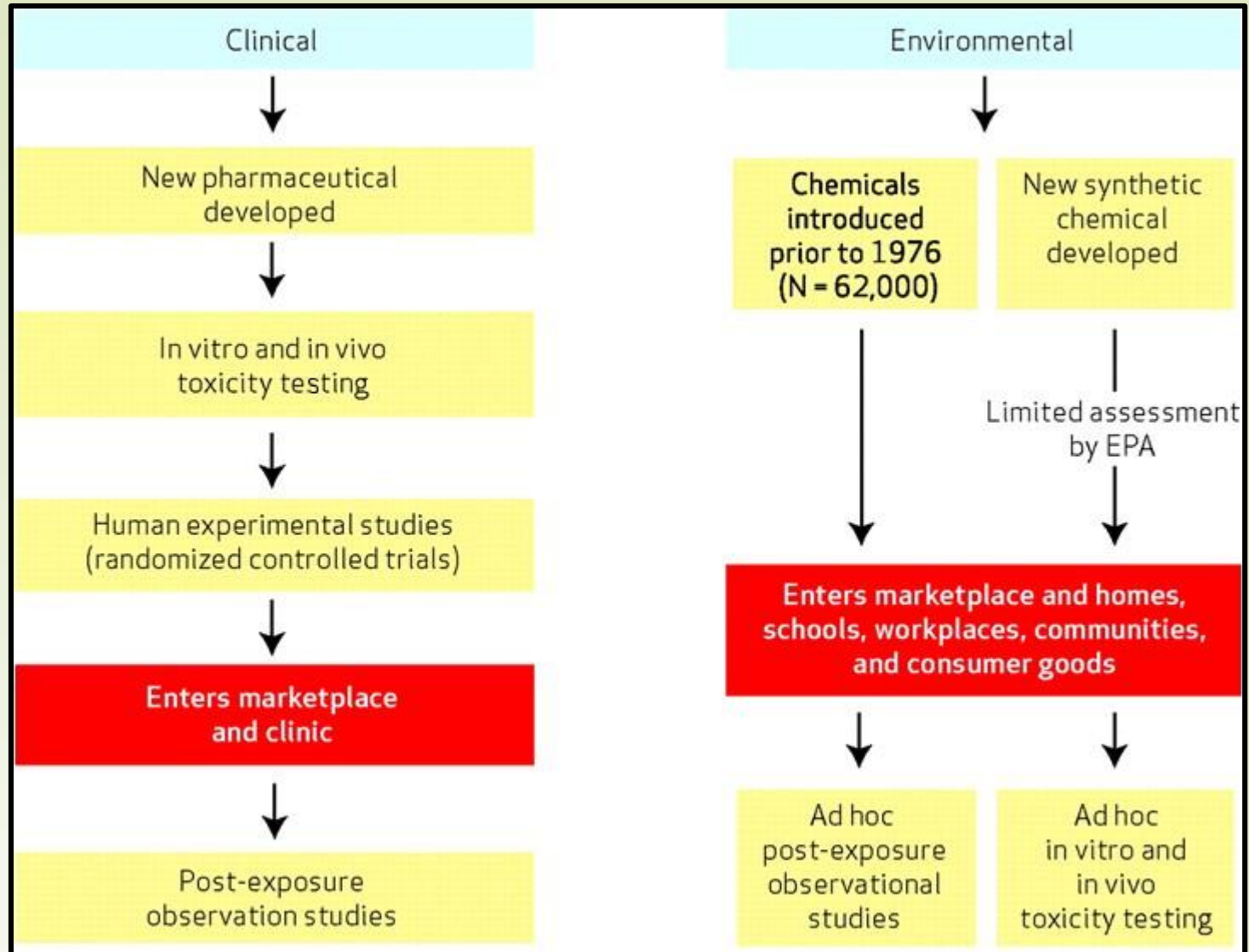
- Testés 1 à 1 lors de la mise sur le marché
 - Actions en mélange:
identifier les mélanges auxquels
l'être humain est communément exposé



En mélange $0+0+0+0...=1$

Now What?!!

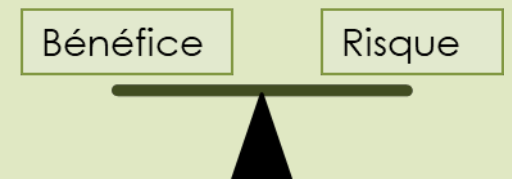






Evaluation du bénéfice/risque d'un produit chimique se retrouvant dans l'alimentation

- Ne doit pas se limiter à la toxicologie humaine
- Doit prendre en compte les avancées de la recherche scientifique
→ agences réglementaires: méthodes archaïques
- Publier les résultats négatifs: ce sont des bonnes nouvelles en toxicologie!!!
- Doit prendre en compte les enjeux socio-économiques
→ agriculteurs, consommateurs, médecins, citoyens
- Doit prendre en compte les comportements alimentaires
- Doit mesurer le poids des conflits d'intérêts
- Doit utiliser le principe de précaution
- Remettre au cœur du débat la nécessité d'un environnement sain et durable pour le bien de toutes et tous



Cas des nouveaux anti-fongiques



IDÉES!

Un nouveau danger dans nos assiettes?

Après les effets nocifs des insecticides et herbicides utilisés dans l'agriculture, des chercheurs dénoncent dans «Libération» des produits, les «SDH», qui empêchent le développement des champignons en bloquant leur respiration. Celui dans la chaîne alimentaire, ils pourraient affecter gravement la santé des humains.

Par CORALIE SCHAUB

Dans la série des dangers des pesticides pour l'environnement et la santé humaine, vous allez découvrir les champignons (comme le glyphosate, la substance active du Roundup de Monsanto et ses génériques) et ceux sur les insecticides (tels les néonicotinoïdes ou le fipronil «tueurs d'abeilles»), tous deux loin d'être achevés. Vous allez alors découvrir les fongicides, qui démarrent tout juste. Dans une tribune que nous publions ce lundi en exclusivité (lire ci-contre), un collectif de chercheurs, cancérologues, médecins et toxicologues du CNRS, de l'Inserm et de l'Inra dénonce l'utilisation massive, depuis quelques années, d'une classe de pesticides qui portent eux aussi un nom à coucher dehors: les SDH (inhibiteurs de la succinate déshydrogénase). Autorisés en Europe à partir de la fin des années 2010 et fabriqués entre autres par les grands industriels (Monsanto, Bayer, BASF, Syngenta, Du Pont, Mitsui et Chemtura Agro-Solution), ces fongicides visent à éliminer les champignons et moisissures en agriculture ou sur les pelouses. Ils sont désormais utilisés à grande échelle sur nombre de cultures (70% des surfaces traitées de blé tendre et 80% en orge d'hiver en 2014), y compris sur les fruits (tomates, raisins, agrumes, fraises). Résultat, ils finissent dans la terre, puis dans les eaux, et dans les chaînes alimentaires animales et végétales. Or, leur mode d'action inquiète les scientifiques signataires de la tribune. Pour schématiser, les SDH bloquent la respiration des cellules des champignons (en inhibant l'activité de l'enzyme SDH, la succinate déshydrogénase) mais «ils bloquent aussi très efficacement tant la SDH des nématodes ou des vers de terre que la SDH humaine», explique



Pulvérisation sur un champ d'orge. PHOTO THIBERT ANDIA

Alerte scientifique sur les fongicides

Pierre Rustin, directeur de recherches au CNRS-Inserm, cosignataire du texte. Le généticien, qui travaille depuis quarante ans sur les maladies mitochondriales (liées à un trouble des mitochondries, structures responsables de la production énergétique des cellules), raconte être tombé sur le sujet «par un hasard total» en novembre dernier. «Je faisais une revue de ces maladies, et, en recherchant s'il y avait des causes autres que génétiques, je suis tombé sur ces inhibiteurs de la SDH. Ils bloquent bien la SDH humaine, nous l'avons testé en laboratoire. Or, nous savons qu'il est extrêmement dangereux de bloquer cette enzyme.» Des anomalies de fonctionnement de la SDH «peuvent entraîner la mort des cellules en causant de graves

encéphalopathies, ou au contraire une prolifération incontrôlée des cellules et se trouver à l'origine de cancers», écrivent les chercheurs. Sans compter d'autres maladies, comme celle de Parkinson ou la perturbation de la production énergétique des cellules. Or, déplore Rustin, la toxicité sur le sujet «par un hasard total» en novembre dernier. «Je faisais une revue de ces maladies, et, en recherchant s'il y avait des causes autres que génétiques, je suis tombé sur ces inhibiteurs de la SDH. Ils bloquent bien la SDH humaine, nous l'avons testé en laboratoire. Or, nous savons qu'il est extrêmement dangereux de bloquer cette enzyme.» Des anomalies de fonctionnement de la SDH «peuvent entraîner la mort des cellules en causant de graves

marchés. En France, c'est l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) qui délivre ces autorisations. Contactée par Rustin en novembre, elle n'a pas eu l'air plus affolée que cela, rapporte celui-ci, qui dit avoir à été simplement invité à épucher une myriade de documents ayant conduit à approuver les substances actives des SDH au niveau européen (les produits qui en contiennent sont eux évalués, «tant qu'une véritable estimation des dangers et des risques n'aura pas été réalisée par des organismes publics indépendants des industriels distribuant ces composés et des agences ayant précédemment donné leur autorisations de la mise sur le

ments pour les interdire ou les suspendre sur la base d'hypothèses tirées de leur mécanisme d'action. Mais nous prenons toujours très au sérieux les alertes qui nous sont adressées par des chercheurs et peuvent nous conduire bien entendu à réévaluer des produits», assure Gérard Lasfargues, directeur général en charge des affaires scientifiques à Anses. Il poursuit: «Nous avons demandé à M. Rustin de nous envoyer ses données, mais nous n'avons pas reçu d'éléments nouveaux qui permettraient d'alimenter une réévaluation des risques. Néanmoins, notre comité d'experts en charge de l'évaluation des pesticides sera très intéressé de l'auditionner sur le sujet. Et nous l'avons invité à venir consulter à l'Agence les dossiers d'évaluation de ces fongicides pour en discuter de façon très ouverte.» L'Anses et l'Inra remarquent depuis plusieurs années que les champignons et moisissures développent des résistances aux SDH, de sorte que «l'efficacité de cette famille de fongicides est sévèrement affectée. Potentiellement dangereux et en plus inefficaces...»

Pas un jour ou presque sans études alarmantes sur l'impact des pesticides sur la santé humaine et l'effondrement de la biodiversité (insectes, oiseaux...). Le mot vient de l'anglais «pest» (animal ou plante «nuisible») et du latin «caedere» (tuer). Désormais on présente dans l'air, l'eau, nos aliments, ces poisons visent à éliminer «mauvaises

herbes» (herbicides), insectes (insecticides), champignons (fongicides), limaçons (molluscicides), rongeurs (rodenticides), vers (nématocides) ou corbeaux (corvidés). Sauf qu'ils affectent aussi d'autres êtres vivants. Jusqu'ici, ce sont surtout les dangers des herbicides et insecticides qui ont défrayé la chronique, en particulier le

glyphosate («cancérogène probable» pour l'OMS) et les néonicotinoïdes «tueurs d'abeilles». Mais les fongicides pourraient eux aussi s'avérer toxiques au-delà de leur cible: des scientifiques alertent dans Libération sur les risques potentiels des SDH (inhibiteurs de la succinate déshydrogénase), très utilisés en agriculture.

Une révolution urgente semble nécessaire dans l'usage des antifongiques

Dans une tribune publiée en exclusivité, des chercheurs appellent à suspendre l'utilisation de ces produits utilisés dans l'agriculture tant qu'une estimation des dangers pour la santé n'aura pas été réalisée par des organismes publics et indépendants des industriels.

Nous sommes un collectif de chercheurs, cancérologues, médecins, et toxicologues, du CNRS, de l'Inserm, de l'Université, et de l'Inra. Au moment où se multiplient les communications alarmantes sur l'effondrement de la biodiversité en France, en Europe et dans le monde, il nous paraît urgent d'attirer l'attention sur les risques potentiels pour la santé humaine et l'environnement de l'usage d'une classe de pesticides, les SDH (inhibiteurs de la succinate déshydrogénase), désormais utilisés à grande échelle comme antifongiques en agriculture. Ces fongicides visent à détruire les champignons, moisissures qui se développent sur les végétaux dans les cultures, les produits de récolte et les fruits. En France ce sont de l'ordre de 70% des surfaces de blé tendre et près de 80% de celles d'orge d'hiver qui sont traitées par les SDH (données de 2014). S'y ajoute le traitement des semences, des fruits (raisins et des agrumes), mais aussi des pelouses, notamment celles des terrains de golf.

Les SDH visent à bloquer une étape clé de la respiration des champignons: celle assurée par la succinate déshydrogénase (SDH). Or, les cellules de tous les êtres vivants respirent. Tous. Depuis les micro-organismes, les champignons, les plantes, les animaux, jusqu'aux hommes. Ce processus essentiel à la vie est rendu possible grâce à la présence dans chaque cellule d'«usines à énergie», les mitochondries. Présentes en grand nombre dans chaque cellule, elles jouent un rôle fondamental en libérant l'énergie contenue dans nos aliments (sucres, graisses, protéines) sous forme de carburant et de chélateur à travers la respiration cellulaire. Cette dernière est assurée par un ensemble de protéines, les enzymes mitochon-

driales, qui agissent de concert pour assurer une suite de réactions biochimiques. Si l'une de ces enzymes est défectueuse, la respiration des cellules se fait moins bien et chez l'homme cela conduit à l'émergence de nombreuses maladies, certaines très graves (1). Dans cette suite de réactions biochimiques, la SDH joue un rôle crucial, et il est connu depuis longtemps maintenant que des mutations génétiques de la SDH, entraînant la perte de son activité, sont la cause de maladies humaines. Ces mutations peuvent être d'une part à l'origine d'encéphalopathies sévères chez de jeunes enfants, la première identifiée en France en 1995 par une équipe de l'Hôpital Necker (2). D'autres mutations, identifiées dès 2000 par une équipe américaine (3), puis une équipe de l'hôpital européen Georges-Pompidou (4) peuvent entraîner la formation de tumeurs du système nerveux au niveau de la tête ou du cou, ou encore dans les zones thoraciques, abdominales ou pelviennes. Elles prédisposent en outre à certains cancers du rein, ou du système digestif (5). Ainsi des anomalies du fonctionnement de la SDH peuvent entraîner la mort des cellules en causant de graves encéphalopathies, ou au contraire une prolifération incontrôlée des cellules, et se trouver à l'origine de cancers. Des anomalies de la SDH sont aussi observées dans d'autres maladies humaines, telles que l'ataxie de Friedreich, le syndrome de Barth, la maladie de Huntington, de Parkinson et certaines néoplasies (perturbation de la mobilité des spermatozoïdes). Ces données établissent le rôle essentiel de cette enzyme dans la santé humaine.

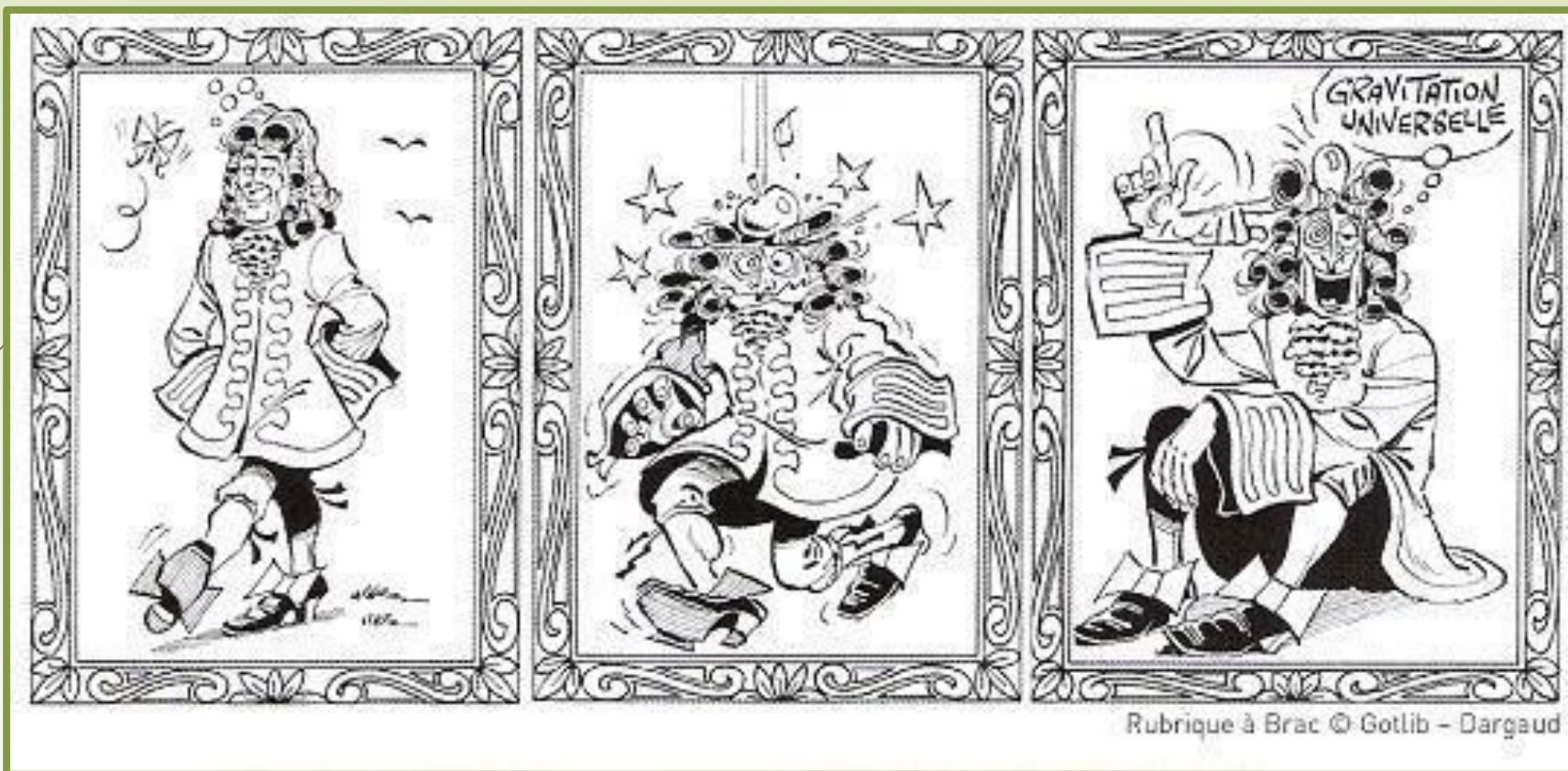
DES CHERCHEURS ET DES MÉDECINS

Paul Bézit PhD, ingénieure de recherches IR2 à l'Inserm, Dominique Chrétien PhD, ingénieur de recherches IR2 à l'Inserm, Malgorzata Rak PhD, chargée de recherches CR1 au CNRS, Manuel Schiff MD, PhD, pédiatre, maître de conférences des universités, praticien hospitalier APHP, Pierre Rustin PhD, directeur de recherches CR au CNRS, unité Inserm UMR1141 (équipe physiopathologie et thérapie des maladies mitochondriales), hôpital Robert-Debré, université Paris-Diderot, Judith Favier PhD, directrice de recherches DR2 à l'Inserm, Anne-Paule Gimenez-Roqueplo MD, PhD, professeure, APHP-Université, unité Inserm UMR970 (équipe phéochromocytomes et paragangliomes), hôpital européen Georges-Pompidou, université Paris-Descartes, Sylvie Bortoli PhD, ingénieure de recherches IR1 à l'Inserm, unité Inserm U124 (équipe oncologie, pharmacologie et signalisation cellulaire), université Paris-Descartes, Laurence Huc PhD, chargée de recherches CR1 Inra, unité Inra - Toxalim (équipe contaminants et stress cellulaire), université Toulouse-Paul-Sabatier,

alarmé-e-s par l'utilisation à grande échelle des SDH dans nos champs. Les pesticides précédemment autorisés comme insecticides ou fongicides et qui visaient la mitochondrie et la respiration ont été graduellement abandonnés, du fait de leur dangerosité, de leur efficacité réduite et/ou de l'apparition de résistances. Comme substituant, les firmes ont obtenu l'autorisation de proposer les SDH depuis 2009, SDH dont elles se félicitent de la grande stabilité et persistance dans l'environnement. Comment ne pas se sentir concernés par la présence des SDH dans nos assiettes à travers la contamination des aliments? Comment de tels pesticides ont-ils pu être mis sur le marché avec l'assurance de n'avoir aucun impact sur la santé humaine, mais aussi sur l'écosystème tout entier? Nos travaux de recherche sur l'enzyme SDH ont mis en évidence un mécanisme très particulier de dérèglement cellulaire: le blocage de cette enzyme conduit à l'accumulation d'une petite molécule, le succinate. Celui-ci va entraîner à long terme, un changement de la structure de notre ADN: ce sont des phénomènes de modifications épigénétiques (6). Ces anomalies épigénétiques liées au blocage de la SDH vont déréguler des milliers de gènes, expliquant la survenue de tumeurs et cancers, sans pourtant entraîner de mutations dans les gènes comme c'est souvent le cas des carcinogènes. Et ces modifications, contrairement aux mutations, ne sont pas détectées. Ni testées, au cours des tests de toxicité conduits avant la mise sur le marché des pesticides. En tant que chercheurs et médecins, nous avons dédié ces deux dernières décennies à comprendre comment la perte de fonction de la SDH pouvait être la cause de ces maladies et à chercher comment traiter les patients. Pour d'autres, nous consacrons notre activité de recherche à l'évaluation de l'impact des polluants environnementaux sur la santé humaine (7). Ensemble, nous ne pouvons qu'être

- (1) «Genetic and Biochemical Intrinsic Shapes Mitochondrial Cytopathies», de Turbul, Rustin, in *Neurobiol Dis*, 12 février 2015, 92, 58-63.
- (2) «Mutation of a Nuclear Succinate Dehydrogenase Gene Results in Mitochondrial Respiratory Chain Deficiency», de Bourgeois, Rustin, Chrétien... in *Med Genet*, octobre 1995, 11(2), 144-148.
- (3) «Mutations in SDH, a Mitochondrial Complex II Gene, in Hereditary Pheochromocytoma, de Baryl, Forrell, Willett-Brozek... in *Science*, 4 fév 2000, 287 (5454), 948-951.
- (4) «The 22K Mutation of the SDH Gene in Hereditary Pheochromocytoma Abolishes the Enzymatic Activity of Complex II in the Mitochondrial Respiratory Chain and Activates the Hypoxia Pathway», de Gimenez-Roqueplo, Favier, Rustin... in *Am J Hum Genet*, décembre 2001, 69(6), 1186-1197.
- (5) «Defects in Succinate Dehydrogenase in Gastrointestinal Stromal Tumor Linking KIT and PDGFR Mutations», de Jeeveery, Kim, Lodha... in *Proc Natl Acad Sci USA*, 4 janv 2011, 108 (1), 314-318.
- (6) «SDH Mutations Establish a Hypermetabolic Phenotype in Paragangliomas», de Leteaze, Martinoli, Loriot... in *Cancer Cell*, 10 juin 2013, 23(6), 739-752.
- (7) «The Environmental Carcinogen Benzo(a)pyrene Induces a Nucleic Acid-Like Metabolic Reprogramming Dependent on NRE1 and Associated With Cell Survival», de Hardouin, Seaman, Lemarié... in *Sci Rep*, 4 août 2016, 6, 30776.
- (8) «A New Threat Identified in the Use of SDHs Pesticides Targeting the Mitochondrial Succinate Dehydrogenase Enzyme», de Benit, Bortoli, Huc, Schiff, Gimenez-Roqueplo, Rak, Greenen, Favier, Rustin in *BioRx* 289058, doi: https://doi.org/10.1101/289058

Quelle est la meilleure pomme?





Pommes vertes de Cézanne



J'étais autrefois bien nerveux.
Me voici sur une nouvelle voie :
Je mets une pomme sur ma table.
Puis je me mets dans cette pomme.
Quelle tranquillité !

Henri Michaux

MERCI DE VOTRE ATTENTION