



Institut d'études
avancées de Paris
17 quai d'Anjou,
75004 PARIS

7 Novembre
2024



HOLIMITOX
www.holimitox.fr



INSTITUT D'ÉTUDES
AVANCÉES DE PARIS



FondationSM
Recherche
Médicale

Impacts des pesticides SDHI* sur l'environnement, la biodiversité et la santé humaine

*pesticides inhibiteurs de la succinate déshydrogénase

LIVRET DE RESTITUTION

Le réseau scientifique interdisciplinaire HOLIMITOX, implique 16 laboratoires de recherche nationaux, travaille depuis quatre ans sur les pesticides SDHI.

Remerciements
à nos financeurs



Fondation
pour la recherche
sur le cancer



ANSES
Agence nationale de sécurité
alimentaire, environnement, travail



Edito & Sommaire



Le 7 novembre 2024, à Paris, s'est tenue la journée de restitution du projet Holimitox "Impacts des pesticides SDHI* sur l'environnement, la biodiversité et la santé humaine", un programme de recherche ambitieux.

Cette rencontre a été l'occasion d'échanger autour des avancées scientifiques, des enjeux réglementaires et des perspectives d'innovation pour une meilleure gestion des expositions toxiques.

Ce recueil rassemble les principaux enseignements et débats de cette journée. Il se veut un outil de diffusion des connaissances et un levier pour poursuivre la réflexion collective engagée autour d'Holimitox. Nous espérons qu'il nourrira vos travaux et contribuera à la construction de solutions durables et responsables.

Bonne lecture !

Présentations du 7/11 matin

- p 3 **Sortir d'une équation insoluble**
par Laurence Huc
- p 4 **Des substances ancrées dans les systèmes agricoles et alimentaires**
par Marion Desquilbet
- p 5 **Les SDHI, comment agissent ces fongicides ?**
par Sophie Lorber
- p 6 **Retrouve-t-on des SDHI dans notre alimentation ?**
par Jean-Marc Bonmatin
- p 7 **Quels mécanismes de toxicité sur des cellules humaines ?**
par Anthony Lemarié
- p 8 **L'effet sur les mammifères : exemple chez la souris**
par Colette Denis
- p 9 **Impact environnemental : et les poissons ?**
par Séverine Jean
- p 10 **Impact environnemental : et les abeilles ?**
par Frédéric Delbac
- p 13 **Glossaire**
- p 14 **Quelles données sont-elles utilisées pour les décisions réglementaires ?**
- p 16 **Les principales données en résumé**

Tables-rondes du 7/11 après-midi

- p 18 Table ronde 1 : Comprendre la portée des nouvelles connaissances sur les SDHI et mesurer leurs limites
- p 20 Table ronde 2 : Comment repenser la réglementation des pesticides
- p 22 Table ronde 3 : De l'importance de l'interdisciplinarité dans Holimitox et la recherche sur les pesticides



Sortir d'une équation insoluble

par Laurence Huc

Coordinatrice du réseau Holimitox et Directrice de Recherche à l'INRAE

L'évaluation de la toxicité des substances actives pesticides en vue de l'autorisation de leur usage dans l'Union Européenne n'est actuellement pas suffisante pour caractériser correctement tous leurs effets toxiques, a rappelé la toxicologue d'INRAE, Laurence Huc en introduction à cette journée de présentation du projet Holimitox. « La charge de la preuve de toxicité est difficile à porter pour la recherche académique car les preuves de dangerosité arrivent alors que les substances ont déjà été homologuées ». Dans ce contexte, les preuves de toxicité arrivent tardivement alors que les conséquences peuvent être irréversibles.

« Peu de leçons ont été tirées du passé », indique Laurence Huc. Le passé montre que des pesticides ayant des effets toxiques sont restés autorisés pendant plusieurs décennies avec l'argument qu'une utilisation permettant de limiter les expositions et donc les effets sanitaires et environnementaux était possible. Or, « dans un cercle vicieux où peu de conclusions statuent sur la dangerosité des substances, le principe de précaution est rarement mis en application », reconnaît la spécialiste. D'un côté, les effets sur la santé humaine sont longs à mesurer par l'épidémiologie. De l'autre, les systèmes agricoles et alimentaires sont très conservateurs et difficiles à transformer, ce qui complique le recours à l'interdiction ou à des limitations d'usage.

C'est pour cela qu'Holimitox propose de se départir de l'évaluation réglementaire qui comprend de nombreuses limites, en s'engageant dans une démarche Ecohealth, qui associe la santé humaine, la santé animale et la santé des écosystèmes. Le projet concerne les SDHI pour Succinate dehydrogenase inhibitors en anglais, des molécules fongicides à large spectre, destinées à lutter contre les moisissures, ou contre les acariens et les nématodes. C'est un groupe de 27 substances actives, parmi lesquelles 11 sont actuellement

approuvées au sein de l'Union Européenne. Les formulations pesticides à base de ces substances actives ont une grande diversité d'usages (grandes cultures, viticulture, maraîchage, plantes ornementales). En France, 500 à 700 tonnes de ces produits sont utilisées chaque année.

Leur cible est la succinate déshydrogénase (SDH), une enzyme cruciale pour le fonctionnement de la mitochondrie, structure responsable de la respiration cellulaire, c'est-à-dire de la conversion de l'oxygène et de sucres en énergie utilisable par la cellule. La structure protéique de la SDH est très conservée dans le règne animal ; une SDH humaine ressemble à une SDH de champignon unicellulaire. Il existe des maladies génétiques humaines dans lesquelles cette enzyme fait défaut ou dysfonctionne. Elles se manifestent par des atteintes du système nerveux (neuropathies), des cancers neuroendocriniens ou des maladies rénales. Il est donc légitime de vérifier si le blocage de la SDH, qu'il soit d'origine génétique ou qu'il résulte d'un produit chimique, peut avoir les mêmes conséquences sur la santé humaine. « Mais ce lien entre le mécanisme d'action d'un pesticide et une maladie humaine n'est à ce jour pas un élément recevable pour les institutions réglementaires. », souligne Laurence Huc.

Ce constat interroge la sécurité d'usage des SDHI. Pour étudier la question, le projet Holimitox a agrégé 16 laboratoires au travers de 8 axes afin de faire un état des lieux de leurs utilisations et leurs alternatives, de caractériser leur toxicité sur le vivant, de débiter la surveillance épidémiologique, d'étudier leur dispersion dans les milieux et l'alimentation et d'identifier les lacunes réglementaires. Ces connaissances sont présentées publiquement afin de venir en appui aux décisions politiques et réglementaires.

Des substances ancrées dans les systèmes agricoles et alimentaires

par Marion Desquilbet

Chargée de recherche hors classe INRAE

Un premier axe de travail a été de qualifier l'usage des pesticides à base de SDHI dans l'agriculture française et les alternatives possibles. C'est ce que l'agronome Rémy Ballot et l'économiste Marion Desquilbet, de l'INRAE, ont réalisé dans une étude objectivant les enjeux agronomiques que représentent les SDHI dans le système agricole français. Sur 27 substances ayant été ou étant commercialisées dans le monde depuis 2008, 9 se retrouvent dans des produits commerciaux autorisés en France.

Les quantités globales vendues annuellement sont stables depuis 2008, mais ces tonnages concernent une plus grande diversité de substances actives. Les usages se diversifient, avec une progression des traitements de semences, et concernent des surfaces plus importantes. Les céréales à pailles sont les principales cultures traitées. Elles consomment les trois quarts des quantités de SDHI vendues. Ces fongicides y sont fréquemment utilisés en association avec d'autres substances actives de la famille des triazoles et des strobilurines. Cette pratique correspond aux recommandations de combiner les substances actives pour limiter l'apparition des résistances. Cela signifie que la substitution des SDHI par d'autres familles chimiques est difficilement envisageable. Réduire l'usage de SDHI implique donc plus généralement de réduire l'usage de fongicides.

Pour réduire l'usage des fongicides, on peut ainsi se tourner vers les gains d'efficacité (grâce aux outils d'aide à la décision ou à l'agriculture de précision), mais le potentiel de réduction d'usage des fongicides est limité (10 à 20 %). Il est aussi possible d'envisager la substitution par des solutions de biocontrôle (pour la protection contre les maladies des céréales, il s'agit par exemple d'employer des substances naturelles d'origine végétale ou minérale, comme le soufre ou le phosphonate de potassium). Mais l'efficacité des

solutions de biocontrôle actuellement disponibles reste inférieure à celle des fongicides de synthèse, et elles ne concernaient que 2 % des surfaces en 2017 et 5 % en 2020. Leur efficacité dépend également de la pression exercée par la maladie, les printemps humides favorisant les maladies fongiques. Enfin, le dernier levier consiste à reconcevoir les pratiques dans leur ensemble pour limiter la pression des maladies. C'est possible par exemple avec l'itinéraire technique bas intrants « blés rustiques », qui combine le choix de variétés moins sensibles, d'un semis plus tardif et de niveaux de fertilisations moindres. Cet itinéraire technique, très peu adopté jusqu'ici (2 % des surfaces de blé tendre) implique une prise de risque sur le rendement ; or le contexte économique incite plutôt à sécuriser les rendements. Une autre voie de reconception est l'agriculture biologique, représentant 6% des surfaces de céréales, qui exclut l'usage de pesticides de synthèse et démontre qu'il est possible de se passer de fongicides et donc de SDHI. Dans le cas du blé tendre, les rendements de l'agriculture biologique seraient cependant de l'ordre de la moitié de ceux obtenus en agriculture conventionnelle. Une généralisation des pratiques de l'agriculture biologique remettrait nécessairement en question le niveau de consommation associé aux systèmes agricoles et alimentaires actuels.



« Une réduction de l'usage des SDHI impliquerait donc nécessairement un accompagnement par des politiques publiques tenant compte des enjeux socio-économiques qu'ils représentent »,
a conclu Marion Desquilbet.



Les SDHI, comment agissent ces fongicides ?

par Sophie Lorber

Chargée de recherche hors classe INRAE

Si ces produits sont largement utilisés dans l'agriculture française, la science méconnaît en partie leur mécanisme d'action. C'est ce que Sophie Lorber, biochimiste à l'INRAE, a exploré sur deux champignons pathogènes microscopiques : *Aspergillus flavus* et *Fusarium graminearum*. Elle les a exposés à deux SDHI communs, le sédaxane et le boscalid.

Ces champignons sont pathogènes pour l'humain parce qu'ils produisent plusieurs toxines, dites mycotoxines. Les analyses *in vitro* montrent que les deux SDHI testés réduisent bien la croissance des champignons pathogènes, mais ne la bloque pas. *A. flavus* est davantage sensible que *F. graminearum*. Pour ce dernier, seules les concentrations élevées initient une réponse significative. Les fongicides réduisent aussi la production de leur principale mycotoxine, avec un effet plus marqué pour celle d'*A. flavus* que pour celle de *F. graminearum*.

Une analyse plus détaillée du métabolisme secondaire d'*A. flavus* montre que la production de toutes ses mycotoxines est réduite sous l'effet

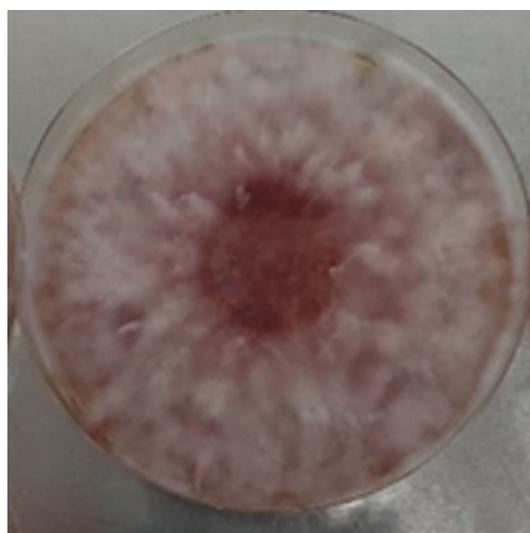
des SDHI. Par ailleurs, l'expression de 1200 gènes est modifiée. Pour la plupart d'entre eux, ils sont moins actifs sous l'effet des fongicides. D'autres signaux métaboliques le confirment, la biologie des champignons est fortement impactée par le produit. Les chercheurs manquent néanmoins de données pour interpréter et identifier certains signaux observés.

Pour *F. graminearum*, le sédaxane modifie moins la production des métabolites, bien que l'ensemble des gènes transcrits soit impacté. Là encore, beaucoup de métabolites restent à identifier.

« Les espèces ont ainsi des sensibilité différentes et variables selon le SDHI. Si les fongicides réduisent la synthèse des principales toxines, on ignore encore leurs effets complets sur les produits sécrétés par les champignons », analyse ainsi Sophie Lorber.



Aspergillus flavus



Fusarium graminearum



Quels mécanismes de toxicité sur des cellules humaines ?

par Anthony Lemarié

Maître de conférences Université de Toulouse

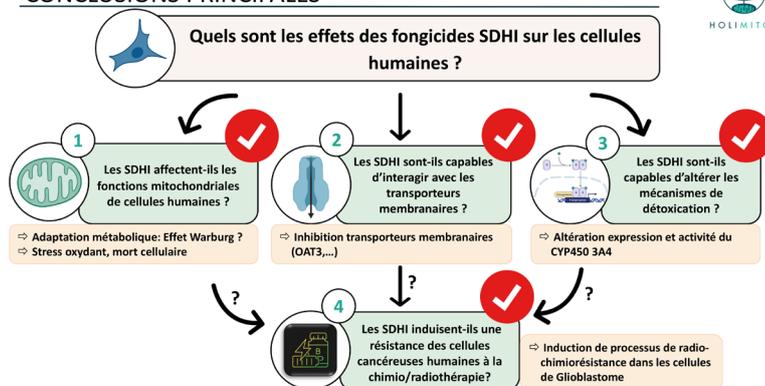
Pour la biologie cellulaire, l'enzyme cible des SDHI, la succinate déshydrogénase (SDH), est aussi appelée « complexe II ». Il s'agit d'un élément crucial tant dans le métabolisme des glucides – cycle de Krebs – que dans la chaîne respiratoire – la succession de réactions enzymatiques dans la membrane de la mitochondrie qui permet de produire de l'énergie sous forme d'ATP à partir d'oxygène et des nutriments – glucose, lipides voire protéine. L'ATP constitue la principale ressource énergétique mobilisable par les cellules. Si cette enzyme est bloquée, les cellules manquent d'énergie et meurent. C'est d'ailleurs l'effet recherché sur les champignons pathogènes.

La partie active de cette enzyme, celle qui bloque sa cible, est très conservée au cours de l'évolution. Même chez des espèces très éloignées, comme des humains et des champignons, elle est quasiment identique. Alors, comment les SDHI affectent-ils les cellules humaines ? C'est la question qu'Anthony Lemarié, biochimiste à l'Inserm, s'est posé avec les neuf équipes de recherche en biologie au sein du réseau Holimitox.

Les scientifiques ont étudié des cellules du foie, du rein, du côlon, et des cellules neurales (saines ou cancéreuses), *in vitro* (c'est-à-dire en culture dans des boîtes) soumises à des doses comparables à celles qu'on trouve sur des végétaux traités. Ses données montrent que les SDHI affectent l'activité mitochondriale des cellules saines. Mais il n'enregistre aucun effet sur la viabilité des cellules de rein, de côlon et du foie. En revanche, les cellules neurales meurent en plus grand nombre et se divisent moins sous l'effet des fongicides.

Les SDHI agissent également en dehors de leur cible, en particulier sur des mécanismes qui protègent les cellules de différents stress. En effet, ils perturbent l'activité des protéines qui jouent un rôle de transporteurs à travers membrane cellulaire, qui font entrer ou sortir des métabolites, mais aussi des substances chimiques ou des médicaments. Ces transporteurs jouent un rôle essentiel dans l'effet des médicaments ou les processus de détoxification. L'exposition aux SDHI pourrait ainsi créer des interactions médicamenteuses ou nuire à l'efficacité d'un traitement.

CONCLUSIONS PRINCIPALES



C'est pour cela que l'effet de ces pesticides sur des cellules de glioblastome, un cancer du cerveau sujet aux résistances médicamenteuses, a été testé. Or, le bixafen réduit l'efficacité de la radiothérapie et de la chimiothérapie sur ces cellules en culture. Ce ne sont que des résultats préliminaires mais ils interrogent sur la catégorisation comme « anodine » de ces molécules pour la santé humaine, a remarqué le chercheur. En 2023, l'Anses, l'agence française de sécurité sanitaire, recommandait d'ailleurs d'explorer leur mitotoxicité.



L'effet sur les mammifères : exemple chez la souris

par Colette Denis

Maître de conférences Université de Toulouse

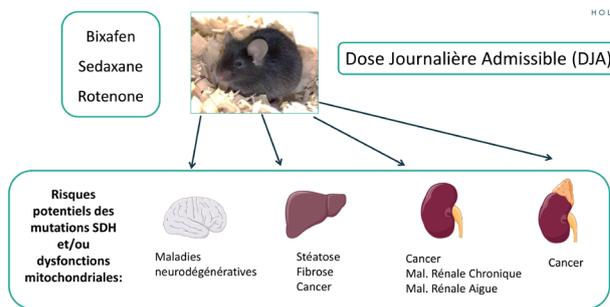
Afin de compléter l'analyse des effets toxiques des SDHI, les biologistes d'Holimitox ont mené des études de toxicologie chez la souris mâle et femelle. Il s'agissait de tester l'effet de deux SDHI (le bixafen, le sédaxane), et de la rotenone (un insecticide qui cible un autre complexe mitochondrial et dont l'utilisation est interdite depuis 2008) à la dose journalière admissible (DJA). Cette dose réglementaire correspond théoriquement à une dose 100 fois plus faible que celle qui n'a pas d'effet sur les rongeurs. Elle est considérée comme pouvant être ingérée quotidiennement, tout au long de la vie, sans produire d'effet. C'est ce que Colette Denis, physiologiste émérite de l'Inserm, et ses collègues de cinq laboratoires, ont voulu vérifier.

15 souris de chaque sexe ont été exposées à chacun de ces pesticides, intégré à la DJA dans des croquettes, ou aux mêmes croquettes, mais cette fois sans pesticide. Ce dernier groupe est le groupe témoin. Au bout de 6 mois, elles ont été euthanasiées et leurs organes – cerveau, foie, rein et glandes surrénales, tous connus pour être sensibles aux dysfonctions mitochondriales –, ont été testés.

En analysant 43 paramètres physiologiques dans leur ensemble par une méthode mathématique de statistique descriptive, Colette Denis a remarqué une nette différence entre les mâles et les femelles. A partir de là, les deux groupes ont été étudiés séparément.



QUESTIONS SCIENTIFIQUES & OBJECTIFS ADOSSÉS



Le bixafen et la rotenone modifient la physiologie des souris femelles, avec 16 paramètres significativement différents dans les groupes ayant ingéré le bixafen. On observe ainsi des souris avec une activité motrice altérée et des signes de perturbations de leur fonction hépatique, lorsqu'elles ingèrent du bixafen. Pour les mâles, avec le bixafen, 10 paramètres sont modifiés – comme le marquage du collagène dans le foie, des biomarqueurs rénaux ou l'activité des glandes surrénales. Avec ce SDHI, l'expression de nombreux gènes est modifiée, surtout au niveau hépatique chez les femelles et surtout au niveau rénal chez les mâles. Pour les deux sexes, un quart des métabolites testés ont aussi une concentration dans le sang modifiée.

En revanche, les variations physiologiques sont visibles mais non significativement distinctes chez les souris – mâles et femelles – exposées à la dose journalière admissible de sédaxane. Néanmoins, plus de 10 % des métabolites du sang présentent une concentration modifiée, avec un impact plus fort chez les femelles.

Après 6 mois à un régime, pourtant théoriquement inoffensif selon les normes réglementaires, la physiologie de tous les organes étudiés est modifiée, « un profil d'impact inquiétant », a conclu Colette Denis.



Impact environnemental : et les poissons ?

par Séverine Jean

Maître de conférences INP Toulouse - ENSAT

Les SDHI contaminent également les écosystèmes aquatiques. Ainsi, de nombreux organismes aquatiques sont exposés à ces substances. Les poissons sont des organismes sentinelles de la santé de ces écosystèmes. Ce sont aussi des modèles classiques de la toxicologie. Séverine Jean, écophysiologiste et écotoxicologue à INP-AgroToulouse et au Centre de Recherche sur la Biodiversité et l'Environnement, a travaillé sur le carassin, un poisson d'élevage commun en Europe, que l'on retrouve de plus en plus dans les écosystèmes aquatiques à écoulement lent, comme par exemple les retenues collinaires. Or, dans ces milieux, il est probable de trouver des pesticides, en particulier les boscalid, bixafen et fluopyram, utilisés en pulvérisation sur les cultures.

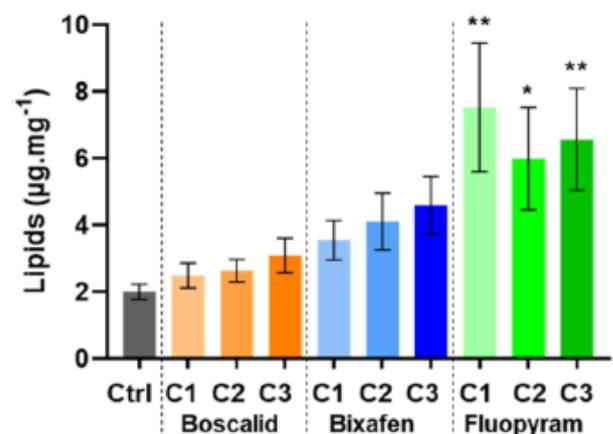
Avec son équipe, Séverine Jean a exposé ces poissons à des doses non toxiques, évitant ainsi de les tuer pour étudier d'une part, une exposition de courte durée sur 4 jours, avec les trois SDHI, et de l'autre, une exposition chronique jusqu'à 21 jours avec le fluopyram. Les chercheurs ont étudié à la fois les poissons au niveau individuel, en analysant leur comportement, mais aussi au niveau cellulaire avec des mesures de l'activité énergétique et des fonctions hépatiques et métaboliques.



La mitochondrie des poissons, étudiée spécifiquement dans un dispositif expérimental in vitro, présente une activité inhibée sous

l'effet du boscalid et du bixafen mais pas du fluopyram. En revanche ce dernier modifie les comportements des poissons : ils mangent davantage, se déplacent davantage et ont davantage d'interactions sociales. Le bixafen aussi accroît ce dernier comportement. Ainsi, les poissons exposés à ces SDHI ont une activité plus importante.

A l'échelle cellulaire, les scientifiques mesurent la hausse d'un marqueur de neurotoxicité, de faible amplitude néanmoins. En revanche, l'effet toxique sur le foie est visible dès 4 jours d'exposition et se confirme même aux plus faibles doses à 21 jours. Chez les poissons aussi, l'effet sur les mâles et les femelles est différent, avec par exemple une augmentation du succinate chez les femelles. Ensemble, ces données suggèrent que la SDH des poissons est aussi affectée par les SDHI, un signal indiquant que les SDHI agissent sur un grand nombre d'espèces vivantes.



Effet de différents SDHI sur l'accumulation de lipides chez le carassin. D'après Bouly et al., <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2024.117400>



Impact environnemental : et les abeilles ?

par Frédéric Delbac

Maître de conférences Université de Toulouse

Dans un contexte de surmortalité des abeilles, il est crucial d'évaluer l'impact des fongicides SDHI sur ces insectes pollinisateurs. Ce sont les travaux menés par l'équipe de Frédéric Delbac, professeur de microbiologie à l'Université Clermont Auvergne, des analyses visant à comprendre l'interaction de ces produits avec d'autres facteurs de stress affectant les abeilles, tels que des parasites. Des abeilles domestiques (*Apis mellifera*) ont ainsi été exposées à différents SDHI, administrés seuls ou en formulation, avec ou sans le parasite intestinal *Nosema ceranae*. Celui-ci infecte fréquemment les colonies et, tout comme les SDHI, affecte la chaîne respiratoire des cellules.

Dans ce dispositif expérimental, des abeilles maintenues en laboratoire ont été infectées ou non par le parasite avant d'être exposées de manière chronique aux SDHI. La mortalité et la consommation de saccharose ont été suivies quotidiennement. Après 21 jours, les abeilles ont été sacrifiées pour étudier leur biologie.

Les résultats montrent que les produits seuls, tels que le bixafen (1 mg.L⁻¹) et le fluopyram (5 mg.L⁻¹) provoquent la mort des abeilles. En revanche, à l'exception des plus fortes doses, les fongicides réduisent le taux de mortalité au sein des abeilles infectées par *N. ceranae*. D'ailleurs, les abeilles subissant cette coexposition contiennent moins de parasites et leurs réserves lipidiques sont moins diminuées qu'avec l'infection seule.

Néanmoins, l'analyse de l'expression des gènes révèle que la combinaison du fongicide et du parasite modifie la réponse de la biologie des abeilles. Il est possible que les fongicides interfèrent avec les altérations du métabolisme mitochondrial induites par le parasite. Ils pourraient aussi activer des mécanismes de détoxication, réduisant ainsi l'impact de l'infection.

Cependant, la situation est complexe, car les formulations commerciales des SDHI ont d'autres effets. Sous leur forme commerciale, les SDHI accentuent l'impact de l'infection : la survie des abeilles s'effondre et leurs réserves lipidiques diminuent. L'expression des gènes liés à la respiration cellulaire est fortement modifiée.

Ces travaux démontrent non seulement que les abeilles sont sensibles aux SDHI, mais aussi que leur impact peut interagir avec d'autres facteurs de stress. Frédéric Delbac a également souligné l'importance d'examiner le produit tel qu'il est utilisé dans sa formulation commerciale et non sous sa forme pure.





La toxicologie en résumé

- Contrairement à ce qu'indiquent les données réglementaires, les SDHI agissent sur les cellules humaines, et même sur plusieurs types de cellules humaines (foie, rein, intestin, cerveau).
- La toxicité mesurée dépend des organes et de la molécule SDHI. Elle semble aussi varier selon le sexe dans plusieurs espèces (souris, poissons). Elle est en partie liée à la mitotoxicité, critère non pris en compte dans les dossiers d'homologation.
- L'effet toxique est fort lors des expositions chroniques, et ce, à des concentrations retrouvées dans les expositions professionnelles et environnementales.
- Les SDHI agissent sur d'autres cibles cellulaires, en plus de la mitochondrie.
- Les animaux exposés présentent des atteintes motrices, métaboliques, ainsi que des processus de détoxification. Ces altérations sont présentes chez des espèces génétiquement éloignées, ce qui pourrait être prédictif d'un effet étendu au sein du monde vivant.
- L'exposition aux SDHI sensibilise au stress, et donc accroît la vulnérabilité des êtres vivants aux autres menaces (chimiques, parasitaires, pathogènes...).



A-t-on déjà des éléments épidémiologiques ?

par Pierre Lebailly

Maître de conférences Université de Caen-Normandie

Depuis 2013 et avec une actualisation et une extension des maladies en 2021, puis l'expertise collective coordonnée par l'Inserm, la communauté scientifique reconnaît qu'il existe une forte présomption d'un surrisque de certains cancers, maladies de Parkinson et certaines maladies respiratoires pour les professions agricoles. La France dispose notamment d'une grande cohorte pour étudier cette question : Agrican. Elle inclut, depuis 2005, tous les adhérents à la MSA inscrits depuis plus de trois ans dans 11 départements français. Pierre Lebailly, maître de conférences en santé publique à l'Université de Caen-Normandie, en est le coordinateur.

En pratique, le risque de cancer varie selon les tâches effectuées. Pierre Lebailly et son équipe, en collaboration avec l'équipe Inserm Epicene de Bordeaux, ont donc associé les réponses aux questionnaires dans Agrican à une table de la matrice Cultures-expositions aux pesticides PESTIMAT pour identifier les agriculteurs exposés aux SDHI dans la cohorte AGRICAN. Cette matrice d'exposition intègre la probabilité, la fréquence d'utilisation et la dose potentielle de chaque SDHI autorisé depuis 1970, selon le type de culture.

Les spécialistes le savent, il faut très souvent des décennies d'exposition pour commencer à observer une hausse de l'incidence des cancers.

Pierre Lebailly et son équipe ont donc étudié seulement les SDHI les plus anciens (fenfuram, flutolanil, carboxine, oxycarboxine et mépronil). Un seul est utilisé en pulvérisation sur les plantes, les autres sont enrobés autour des semences, appliqués sur les plaies de taille ou pour la culture des pommes de terre. Dans ce contexte, peu de cas de cancers du rein ont été répertoriés chez des personnes exposées aux SDHI, trop peu pour déceler un signal statistiquement pertinent.

Pour d'autres fongicides mitotoxiques, les strobilurines, les chercheurs repèrent un léger signal négatif d'accroissement de l'incidence des cancers du rein, mais les temps d'exposition restent faibles.

En conclusion, Pierre Lebailly a estimé qu'il est important de garder un œil sur les pesticides mitotoxiques, afin de détecter les signaux de cancers, mais aussi de regarder d'autres pathologies comme les troubles neurologiques ou rénaux. Il rappelle la nécessité de travailler en croisant les disciplines pour une meilleure veille sanitaire : toxicologie réglementaire, toxicologie académique, expologie, épidémiologie analytique.





Glossaire

- **DJA** : dose journalière admissible. Elle correspond théoriquement à une dose 100 fois plus faible que celle qui n'a pas d'effet sur les rongeurs. Elle est considérée comme pouvant être ingérée quotidiennement, tout au long de la vie, sans produire d'effet.
- **Fongicide** : sous-catégorie de pesticides destinés à lutter contre les moisissures ou champignons microscopiques.
- **Mitochondrie** : structure de la cellule qui permet de convertir l'oxygène et les sucres en énergie.
- **Mitotoxicité** : effet toxique ciblant la mitochondrie.
- **Mycotoxine** : petite molécule toxique sécrétée par certains champignons pathogènes.
- **Pesticide** : substance utilisée pour lutter contre des organismes considérés comme nuisibles, en particulier pour l'agriculture.
- **SDHI** pour *Succinate dehydrogenase inhibitor* en anglais, des molécules fongicides à large spectre, destinées à lutter contre les moisissures, mais aussi les acariens et les nématodes.
- **SDH** pour succinate déshydrogénase, une enzyme cruciale pour le fonctionnement de la mitochondrie, la structure responsable de la respiration cellulaire c'est-à-dire de la conversion de l'oxygène et de sucres en énergie utilisable par la cellule. C'est la cible principale des SDHI.



Quelles données sont-elles utilisées pour les décisions réglementaires ?

par Laurence Huc

Coordinatrice du réseau Holimitox et
Directrice de Recherche à l'INRAE

L'autorisation ou le retrait d'un produit s'inscrit dans un processus d'analyse défini de manière réglementaire. Pour établir la cancérogénicité, c'est-à-dire la faculté d'un produit à initier un processus cancérigène lorsqu'un organisme y est exposé, plusieurs jeux de données sont étudiés. Celles-ci sont produites par des études, dites essais réglementaires. Au niveau de l'Union Européenne, leur liste et les exigences sont définies dans des réglementations qui s'appuient sur des lignes directrices de l'OCDE et de l'ECHA, l'Agence européenne des produits chimiques, qui définissent les données qui doivent être produites, comment elles doivent être produites et comment elles doivent être interprétées.

Laurence Huc présente les travaux interdisciplinaires (toxicologie, économie, sociologie et histoire des sciences) conduits au sein d'Holimitox (cinq laboratoires) pour comprendre ce processus d'autorisation et son application aux SDHI.

Les grandes entreprises de l'agrochimie sont d'importants pourvoyeurs de données pour la constitution des dossiers en vue de l'homologation de la substance active. Les entretiens semi-directifs menés au sein de ces firmes indiquent qu'elles conduisent également en interne des études de toxicologie prédictive poussées, afin d'anticiper les résultats de toxicité lors de leur évaluation réglementaire, d'optimiser les dépenses de R&D et d'accroître les chances de mise sur le marché. Pourtant, ces résultats ne sont pas systématiquement partagés avec les autorités sanitaires, mais utilisés stratégiquement dans le dialogue avec celles-ci, pour maximiser les chances d'enregistrement de la substance. Ces firmes ont également développé un argumentaire sur la « non-pertinence humaine », qui insiste sur la différence entre les effets observés chez les rongeurs et ceux chez l'humain, diminuant l'impact des études toxico-

logiques conduites chez la souris et le rat pour prédire les effets chez l'humain.

Les associations de protection de l'environnement constituent un autre groupe acteur de production de connaissances sur les pesticides. Elles investissent notamment la question des expositions aux pesticides à travers diverses études sur la présence de résidus dans l'environnement (air, eaux, poussières intérieures, sols), l'alimentation et les corps, qu'elles diffusent pour alerter sur l'ubiquité et l'incontrôlabilité des résidus de pesticides, et sur les limites des évaluations des risques en la matière. Or, ces données sont peu prises en compte car elles sont souvent considérées comme non suffisamment robustes par les agences (comme l'Anses). Au-delà, certaines associations produisent également des connaissances sur les limites des évaluations toxicologiques qui soutiennent les processus d'approbation et d'autorisation des produits dans l'Union européenne. Ici



aussi, ces données sont peu prises en compte par les institutions (EFSA, Commission). Néanmoins, elles semblent parvenir à mettre certains sujets à l'agenda de ces institutions sur le temps long. Plus fondamentalement, les connaissances qu'elles produisent contribuent à une forme de mise en débat public de l'expertise et à une approche de plaidoyer, soit au niveau judiciaire, soit parlementaire.

L'analyse des parties publiques des dossiers met en évidence que l'évaluation réglementaire de la cancérogénicité par les agences accepte des écarts aux recommandations des lignes directrices.

L'analyse des documents publics d'évaluation réglementaires des SDHI montre que les lignes directrices laissent des marges d'interprétation sur l'évaluation de la conduite et des résultats des essais réglementaires pouvant avoir un impact sur l'évaluation de leur cancérogénicité. De plus, ces lignes directrices font appel à des outils et des travaux coconstruits par l'industrie agrochimique (notamment bases de données, références bibliographiques, définition des modes d'action pertinents et non pertinents pour les humains). L'analyse des parties publiques des dossiers met en évidence que l'évaluation réglementaire de la cancérogénicité par les agences accepte des écarts aux recommandations des lignes directrices, et qu'elle présente peu de discussions sur des facteurs qui peuvent avoir un impact sur l'apparition des tumeurs et l'évaluation de la cancérogénicité (choix des doses, mortalité des rongeurs, tests statistiques, etc.). Les arguments utilisés pour déterminer si les tumeurs sont liées à l'exposition au SDHI et si les tumeurs observées chez les rongeurs sont pertinentes pour prédire la cancérogénicité chez l'humain ont également été décryptés. Enfin, ces travaux montrent que les différentes instances évaluant un même dossier peuvent aboutir à des conclusions différentes. Chaque étape de l'évaluation présente des biais plus ou moins importants qui peuvent affecter la classification de la substance comme cancérigène.

En analysant spécifiquement le cas des SDHI et les données des tests de cancérogénicité répertoriées dans les dossiers réglementaires, les toxicologues notent que la majorité de ces substances sont capables d'induire des tumeurs chez les rongeurs (tumeurs cérébrales, thyroïdiennes, hépatiques, testiculaires...). Or à ce jour, seuls 5 SDHI sont classés par l'ECHA comme « cancérogènes suspects chez l'humain », un classement qui est compatible réglementairement avec leur autorisation. En effet, l'établissement d'un lien possible entre une exposition et la production de tumeurs chez le rongeur n'est pas réglementairement suffisant pour un classement comme cancérigène. Parmi les autres éléments à établir se trouve notamment l'identification d'un mode d'action de cancérogénicité qui puisse se retrouver chez l'humain. Il apparaît que certains mécanismes biologiques de cancérogénicité liés à l'inhibition de la SDH (perturbations métaboliques ou les modifications épigénétiques – c'est-à-dire des mécanismes de contrôle de l'expression des gènes –) ne sont pas considérés par le dispositif réglementaire d'évaluation comme des critères contribuant à établir la cancérogénicité tant chez les rongeurs que chez l'humain. Ainsi, ces mécanismes de cancérogénicité ne sont, *de facto*, jamais questionnés dans l'interprétation de la survenue de tumeurs. Par ailleurs, les publications relatives aux cancers humains d'origine génétique, dans lesquels l'activité de la SDH est perturbée ou bloquée, ne font pas partie du corpus de connaissances utilisées pour l'évaluation des dangers.

Cette analyse révèle certaines des failles du système réglementaire, en particulier pour l'évaluation du risque cancérigène de substances actives déjà sur le marché.



Les principales données en résumé



Usage des SDHI

- Les SDHI sont largement utilisés en France, en particulier pour protéger les céréales à paille contre les maladies pouvant impacter leur rendement.
- Il n'existe pas de techniques alternatives qui pourraient être directement substituées aux SDHI. En revanche, il est possible de combiner plusieurs techniques préventives pour limiter le développement de maladies et ainsi l'utilisation de fongicides.
- Ces techniques impliquent généralement de revoir à la baisse les quantités récoltées et donc de repenser la consommation de matières premières agricoles.

Les SDHI dans les milieux et l'alimentation

- Ces recherches ont permis de créer des méthodes d'analyse hautement sensibles dans différents milieux et produits alimentaires.
- Elles ont révélé plusieurs niveaux de contamination aux SDHI (sol, eau, air, pollen, fruits, légumes, etc.).
- S'agissant des boissons, fruits et légumes vendus en France, les seuils définis par les autorités ne sont pas dépassés.
- Une harmonisation de ces seuils au niveau le plus bas serait plus protecteur pour l'environnement, la biodiversité et la santé, sans nécessiter de grands changements de nos pratiques agricoles.





Utilité des SDHI pour la protection contre les mycotoxines

- Les SDHI testés induisent une baisse de la production de certaines mycotoxines
- On manque cependant de connaissances sur leurs effets sur la synthèse d'autres métabolites par les champignons phytopathogènes qu'ils sont destinés à combattre.

Epidémiologie humaine

- Holimitox a produit les premières études épidémiologiques analysant l'exposition professionnelle à des SDHI et à d'autres mitotoxiques.
- Elles montrent une corrélation avec des tumeurs rénales. Ces données suggèrent de poursuivre ces études pour mesurer des effets apparaissant sur le temps plus long ou pour d'autres pathologies, notamment neurologiques.

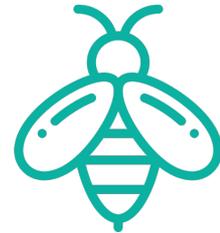


Toxicité potentielle des SDHI pour la santé humaine

- Holimitox a mené des recherches sur plusieurs organes (cerveau, foie, reins, surrénales, intestin) et types de maladies, à la fois dans des modèles in vitro et in vivo.
- Tous les organes étudiés sont touchés, et ce, souvent même aux doses autorisées par la réglementation sur le long terme.

Toxicité pour des organismes sentinelles

- Holimitox a étudié l'effet de l'exposition aux SDHI sur les poissons et les abeilles.
- Ces travaux montrent des atteintes mitochondriales, métaboliques et des altérations de la détoxification cellulaire.
- Ces résultats se rapprochent des modes de toxicité identifiés chez la souris et l'humain.



L'évaluation réglementaire du danger comporte des failles importantes

- La mitotoxicité est essentielle dans la compréhension des effets des SDHI, pourtant ce mécanisme est exclu des analyses de danger utilisées par les agences réglementaires.
- Les lignes directrices de ces mêmes agences laissent des marges d'interprétation, qui peuvent être utilisées de manière peu protectrice lors de l'évaluation réglementaire des toxicités étudiées, dont la cancérogénicité.
- L'évaluation s'appuie en partie sur des outils coconstruits par les acteurs industriels.
- L'industrie dispose d'études mécanistiques pour anticiper les risques toxicologiques des produits, mais celles-ci ne sont pas intégrées aux corpus d'études réglementaires et sont utilisées stratégiquement dans le dialogue avec les agences, pour maximiser les chances d'enregistrement de la substance.



Comprendre la portée des nouvelles connaissances sur les SDHI et mesurer leurs limites



avec

- Frédéric Delbac, de l'Université de Clermont-Ferrand
- Pierre-Henri Gouyon, du Muséum National d'Histoire Naturelle
- Séverine Jean, de l'École nationale supérieure agronomique de Toulouse
- Anthony Lemarié, de l'Université de Toulouse
- Pierre-Michel Périnaud, de l'association Alerte des Médecins sur Les Pesticides
- David Mussard, de la Caisse centrale de la mutualité sociale agricole

La première table ronde était l'occasion de revenir sur le grand volume de nouvelles données produites par le réseau Holimitox. Elles s'inscrivent dans la crise inédite que subit aujourd'hui le vivant. Plus de 75 % de la biomasse des insectes a disparu des zones protégées en Europe. Et, comme l'a rappelé **Pierre-Henri Gouyon**, professeur émérite au Muséum National d'Histoire Naturelle, « *Rien n'a changé de manière aussi forte que l'arrivée des pesticides et des semences enrobées. Rien d'autre ne peut expliquer un effondrement aussi rapide.* ». Mesurer précisément l'effet de ces produits est indispensable. « Tout ce qui abîme le vivant abîme l'être humain », a insisté le biologiste.

Anthony Lemarié, chercheur à l'Université de Toulouse et à l'Inserm, a travaillé sur l'effet des SDHI sur les cellules humaines. Il a opiné : « *On a montré que ces molécules perturbent la biologie des cellules et les mécanismes de détoxification des médicaments. Ces effets, ciblés ou non, sont visibles même aux faibles doses. Il faut vérifier si les agriculteurs exposés à ces produits ont un pronostic plus sombre en cas de cancer* ».

Frédéric Delbac, microbiologiste à l'Université Clermont Auvergne, s'appuie sur son étude de la toxicité de ces fongicides sur les abeilles pour interroger leur évaluation. « *Il faut se mettre dans la vraie vie de l'organisme.* », a-t-il souligné. Il prône l'étude de la substance active non pas de manière isolée mais dans sa formulation, en tenant compte de son effet potentiellement synergique avec d'autres facteurs de stress auxquels les organismes vivants sont confrontés.

Séverine Jean, écotoxicologue à l'AgroToulouse et au Centre de Recherche pour la Biodiversité et l'Environnement, a aussi acquiescé : « *Dans notre laboratoire, nous travaillons sur les effets multi-stress. En 2019 par exemple, nous avons montré qu'une hausse de la température aggrave les effets de certains pesticides.* » a-t-elle raconté. Mesurer les effets au plus proche de la vie réelle est un enjeu majeur de la toxicologie. « *Les activités humaines ont longtemps modifié la forme et les écoulements des rivières. Ainsi, en été, les débits sont faibles, les contaminants sont alors plus concentrés et la température de l'eau très élevée. Ces stress combinés ont des répercussions sur*



les organismes vivants comme nous avons pu l'observer sur la physiologie des poissons.», a poursuivi la spécialiste.

David Mussard, médecin du travail et toxicologue, Conseiller technique national à la Direction de la santé sécurité au travail de la Caisse centrale de la mutualité sociale agricole, l'a reconnu : « *Pour avoir une autorisation de mise sur le marché, les produits sont évalués dans un contexte expérimental, éloigné des pratiques agricoles. La procédure oublie les différentes phases de manipulation d'un produit, sa préparation, son utilisation ou le nettoyage des ustensiles.* ». L'enquête « Surveillance médicale des expositions des salariés aux risques professionnels » de 2017 a d'ailleurs montré que plus de 30 % des travailleurs agricoles sont exposés au risque chimique. « *Ce n'est pas que les SDHI, ni même juste les pesticides, a réagi David Mussard. Et c'est difficile de parler à un agriculteur de maladies qui pourraient survenir dans 15 ou 20 ans quand il s'inquiète de la survie de son exploitation à 5 ans...* »

Pierre-Michel Périnaud, médecin généraliste à Limoges, a rappelé que « *La principale limite est politique* ». Avec son association Alerte des Médecins sur les Pesticides, il propose de travailler davantage sur la prévention, grâce à « *une ordonnance verte, dans lesquelles un professionnel de santé prescrirait à toutes les femmes enceintes des ateliers d'informations sur l'alimentation, sur les expositions aux perturbateurs endocriniens ou aux produits chimiques, ainsi qu'un panier de produits alimentaires bio, du début à la fin de la grossesse* ».

Comment repenser la réglementation des pesticides



avec

- Benoît Biteau, Paysan, Agronome, Député de Charente-Maritime
- Pauline Cervan, de Générations Futures
- David Demortain, de l'Institut national de recherche pour l'agriculture, l'alimentation et l'environnement (INRAE)
- Judith Favier, de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm)
- Guillaume Tumerelle, avocat en droit de l'environnement
- Jean-Marc Bonmatin, du Centre National de Recherche Scientifique CNRS.

Le contrôle des pesticides et la protection des citoyen-ne-s et des professionnel-le-s passe par la réglementation. Cette question était l'objet de la deuxième table ronde de la journée.

Jean-Marc Bonmatin, toxicologue au CNRS, a été expert auprès de l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail (Anses). Il a expliqué les difficultés que cela peut représenter : « *Il existe un écart entre les comités d'évaluation du risque, proches des données académiques, et le pôle des Produits réglementés, qui est en charge des décisions et qui ne considère que les tests réglementaires* ». Il y a ainsi un enjeu à faire discuter ces deux branches pour élargir le champ de données intégrées dans la prise de décision, comme les expositions chroniques ou les effets des formulations.

La spécialiste des cancers liés à la SDH et chercheuse de l'Inserm Judith Favier a réagi en faisant part de son étonnement. « *Dans une perspective de santé, il semble clair que ce n'est pas une bonne idée d'inactiver, avec des produits chimiques, une molécule dont on sait que le*

blocage génétique entraîne des cancers. J'étais très surprise que la réglementation ne prenne pas en compte cette évidence ! Et en plus c'était à nous, chercheur-e-s académiques, d'apporter la preuve de la dangerosité... Nous sommes depuis 25 ans une équipe de référence sur ces cancers provoqués par l'inactivation de la SDH et nous n'avons jamais été contacté-e-s ».

Mais avant de modifier la réglementation, nous gagnerions tous à ce qu'elle soit correctement appliquée. C'était la position qu'a tenu Guillaume Tumerelle, avocat spécialiste de la législation des pesticides. « *Nous avons obtenu le 1er octobre 2019 un arrêt de la Cour européenne de justice qui impose une évaluation de la toxicité sur les produits complets, mais ce n'est toujours pas appliqué... et un grand nombre des résultats présentés ce matin seront écartés du dossier d'évaluation des risques des SDHI parce qu'il s'agit d'effets conjoints ou avec des formulations complètes* », a-t-il indiqué.

David Demortain, sociologue des sciences et de l'action publique au sein d'INRAE, a étudié les défauts des processus d'évaluation. Il a ainsi énoncé



une faille de ce système : « *On sait que les industriels font des recherches sur les modes d'action, mais ils ne les soumettent aux agences sanitaires qu'après une demande spécifique. Celle-ci ne survient généralement qu'après la mise sur le marché, lorsque des publications académiques pointent un problème.* ». Une fois publiées, ces données restent compliquées à convertir en éléments de dose à inclure dans le droit. Mais il y a des progrès, a conclu le sociologue : « *Il y a de plus en plus d'évaluations de l'évaluation, et cette publicité accrue sur ces processus commence à produire des effets* ».

Pauline Cervan, toxicologue pour l'association Générations Futures, mesure aussi ces écarts. Elle a souligné qu'« *il faut faire la différence entre la science et la science réglementaire. Par exemple, pour évaluer l'exposition des travailleurs, l'Efsa [Agence européenne de régulation des produits chimiques] considère par défaut que porter des gants diminue l'exposition de 90 % quelle que soit la substance... Alors que des chercheurs de l'Université de Bordeaux ont montré que porter des gants pouvait avoir un effet aggravant à cause de la sudation* ».

Benoît Biteau, député et paysan, a aussi insisté sur les changements attendus : « *Il faut qu'on sorte du paradigme de Paracelse "c'est la dose qui fait le poison". On sait aujourd'hui que c'est le moment de l'exposition qui compte.* » Il a plaidé pour que les citoyens interpellent la Commission européenne sur la question du risque des pesticides, tant sur la santé que pour la biodiversité, grâce au mécanisme d'initiative citoyenne. « *La Commission a sur sa table huit initiatives, dont cinq concernent l'agriculture...* », a-t-il énoncé.

De l'importance de l'interdisciplinarité dans Holimitox et la recherche sur les pesticides

avec

- Erwan Bézard, de l'Inserm
- Christian Ducrot, d'INRAE
- Philippe Grandcolas, du CNRS
- Laurence Huc, d'INRAE
- Valérie Lemarchandel, de la Fondation pour la Recherche Médicale,
- Manon Ternois, de l'Agence Nationale de la Recherche.
- Sonia Lequin, d'INRAE/Animation Ecophyto R&I

La dernière table ronde de la journée a permis de mettre en exergue les enjeux de la recherche interdisciplinaire, et en particulier de son financement. Erwan Bézard est neurobiologiste à l'Inserm. Il est en train d'étudier l'effet des SDHI sur le cerveau. *« Toutes les maladies neurodégénératives résultent de plusieurs causes qui s'accumulent les unes aux autres. La composante génétique n'explique qu'une part petite de ces maladies. L'exposition aux produits toxiques est une hypothèse importante pour expliquer leur survenue. Ce sont les données que nous sommes en train de finaliser avec les SDHI dans des modèles animaux. »* Ces fongicides contribueraient ainsi au développement de maladies neurologiques. Construire des éléments scientifiques permettant de comprendre ces associations est crucial.

Cela ne peut se faire qu'avec la recherche interdisciplinaire. Christian Ducrot, spécialiste de la santé animale à INRAE, l'a expérimenté. *« Il faut que le chercheur arrive à se décentrer de sa discipline. Pour comprendre certains phénomènes, iel doit lever le nez de son sillon, iel a besoin de voir le champ et même le paysage... alors qu'iel aurait*

plutôt tendance à vouloir creuser davantage », a-t-il expliqué. A ce titre, les questions d'expertise sont intéressantes, puisqu'elles invitent différentes équipes à répondre à une question en se mettant ensemble autour d'une même table.

Philippe Grandcolas, écologue spécialiste de la biodiversité, y travaille également de la direction scientifique de l'Institut Ecologie et Environnement (InEE) au CNRS. *« Pour faire dialoguer différentes disciplines scientifiques, il faut mesurer aussi les problèmes sémantiques. Un-e écologue, un-e biologiste et un-e physicien-ne ont parfois du mal à trouver des mots communs pour avancer ensemble. »*, a-t-il souligné. Cette question est d'autant plus importante que les recherches sur les polluants constituent une problématique sociétale importante, qu'il faut pouvoir partager avec le plus grand nombre. *« Expliquer ces questions constitue un enjeu de recherche. Nous avons besoin qu'elles soient comprises pour amorcer un changement transformateur, et ne plus seulement réglementer en aval »*, a-t-il poursuivi.

Laurence Huc l'a reconnu : *« La toxicologie seule*



ne peut pas produire des données utilisables par les politiques. C'est pour cela qu'Holimitox est un projet interdisciplinaire. Pour tenter de produire des preuves qui pourraient faire changer les choses. » Mais le financement est un autre défi. « Les appels à projets de recherche sont conçus en silo... C'était très difficile de réussir à financer toutes ces équipes en même temps. » a-t-elle témoigné.

Cela a été permis grâce notamment à la contribution de la Fondation pour la recherche médicale (FRM). Pour **Valérie Lemarchandel**, sa directrice scientifique, « *L'impact des expositions environnementales est un des axes prioritaires de la FRM. Mais nous sommes convaincus que les sciences biomédicales ne sont pas seules à apporter une solution. Comprendre comment les stress chimiques influencent la santé doit aussi intégrer les inégalités sociales et les logiques économiques qui les gouvernent.* »

Manon Ternois a accompagné l'équipe de Laurence Huc au sein de l'Agence nationale de la recherche (ANR) : « *Je travaille pour le comité « Contaminants, Ecosystèmes et Santé » faisant*

partie de l'axe transversal One Health [Une seule santé, approche qui rassemble les enjeux de santé humaine, animale et des écosystèmes]. Il favorise par essence l'approche pluridisciplinaire, et le projet Holimitox représente bien cette approche que nous encourageons auprès des chercheurs à l'aide de plusieurs instruments de financement. »

Sonia Lequin travaille dans un dispositif pérenne d'appui aux politiques publiques centré sur la réduction de l'utilisation de pesticides au sein d'INRAE. La composante interdisciplinaire est essentielle aux projets de recherche qu'elle suit. Elle a rappelé que « *Pour coordonner des approches différentes, le vocabulaire ou le partage des données peut poser certains freins. Le rapprochement avec les sciences humaines et sociales peut également s'avérer plus difficile, alors que ces disciplines, telles que les sciences politiques ou les sciences de gestions, sont essentielles pour identifier les leviers et verrous à l'utilisation d'alternatives aux pesticides.* ». « *Mais ces projets interdisciplinaires sont très enthousiasmants !* » a conclu Erwan Bézard.



HOLIMITOX

- Direction de la publication : Jean-Marc Bonmatin, François Chamaroux, Laurence Huc, Séverine Jean
- Crédits photos :
p 6 et 8 - Kanashi sur Unsplash | p 9 - Creative Commons Wiki commons | p 10 - Andreas Trepte, www.avi-fauna.info | p 11 - Photo de CDC sur Unsplash | p 12 - Photo de Benjamin Davies sur Unsplash | p 13 - Photo de Zoe Richardson sur Unsplash | p 14 et 16 - Freepix | p 19 - Photo de Wanasanan Phonnaun sur Unsplash | p 21 - Photo de Mirko Fabian sur Unsplash | p 23 - Photo de Louis Reed sur Unsplash
- Conception et mise en page : Christelle LABRUYERE - <https://christelle-labruyere.com>