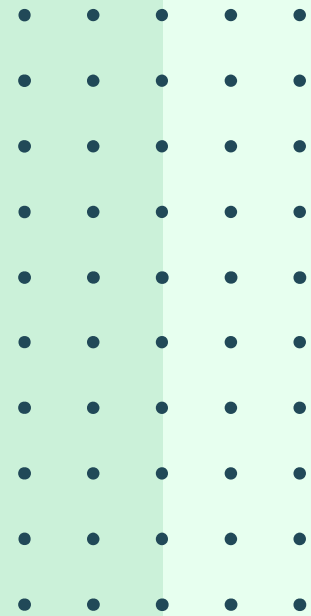


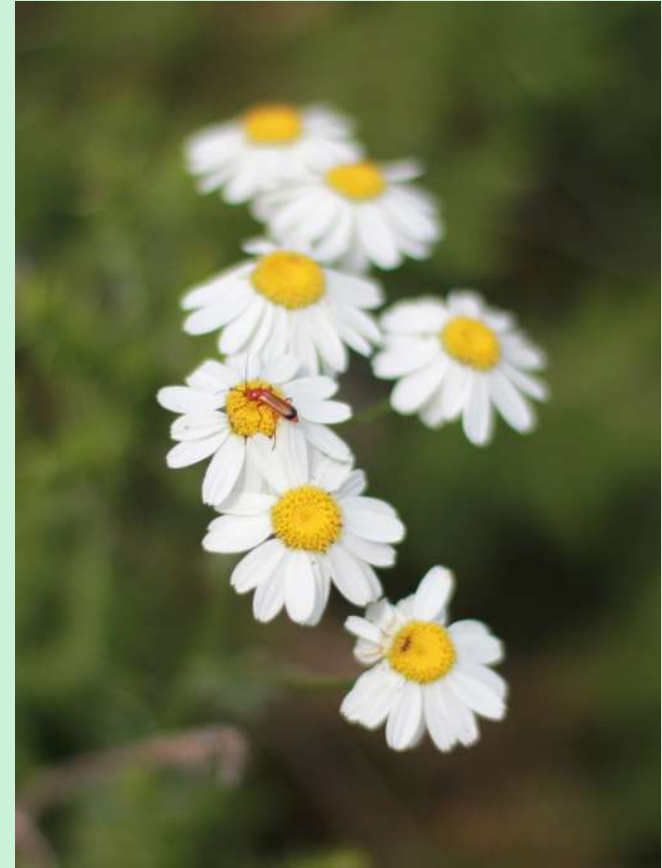
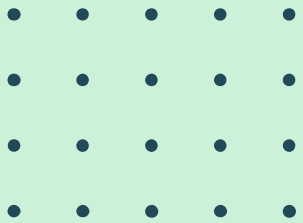
Qu'est-ce qu'un cancérigène ?

« Des îlots de connaissances scientifiques dans de profonds océans de controverses »
Cas des pesticides inhibiteurs de la succinate déshydrogénase (SDHI)

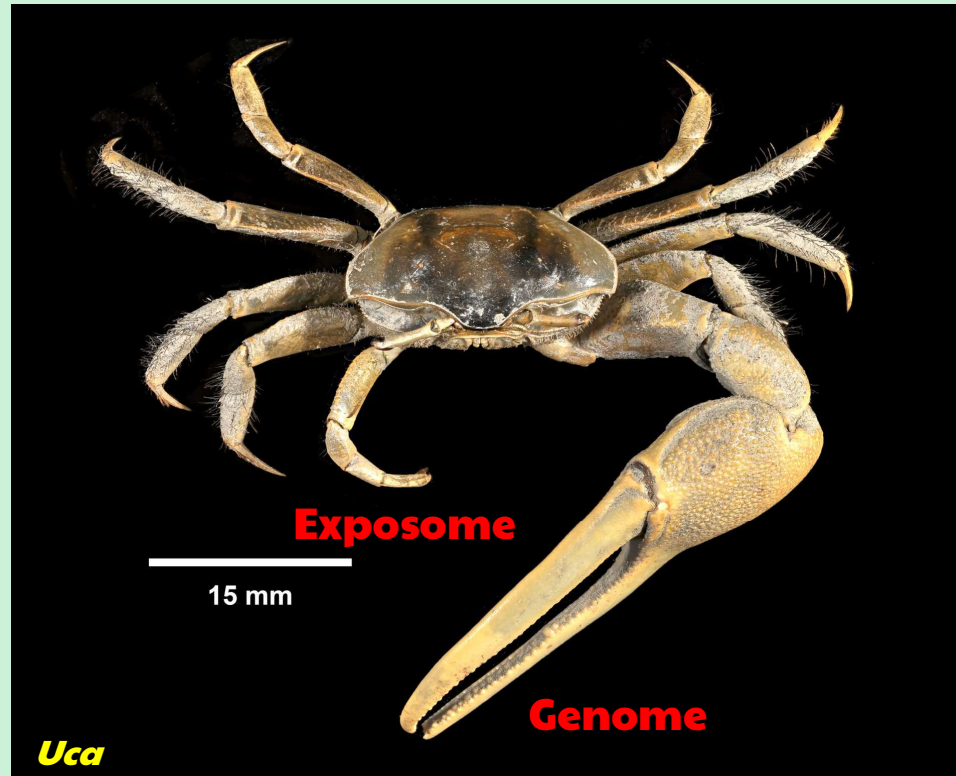


Laurence HUC
"Cancers et Pesticides"
Montpellier, 2-3 avril 2026

Financements & Déclarations de liens d'intérêts



Connaissances : génome versus exposome

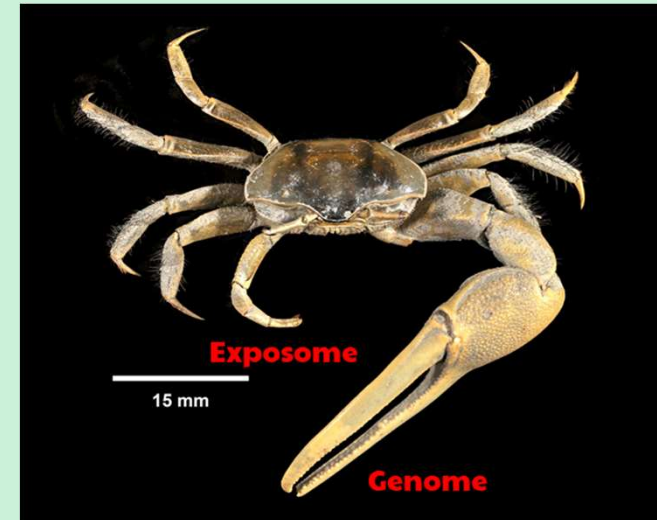
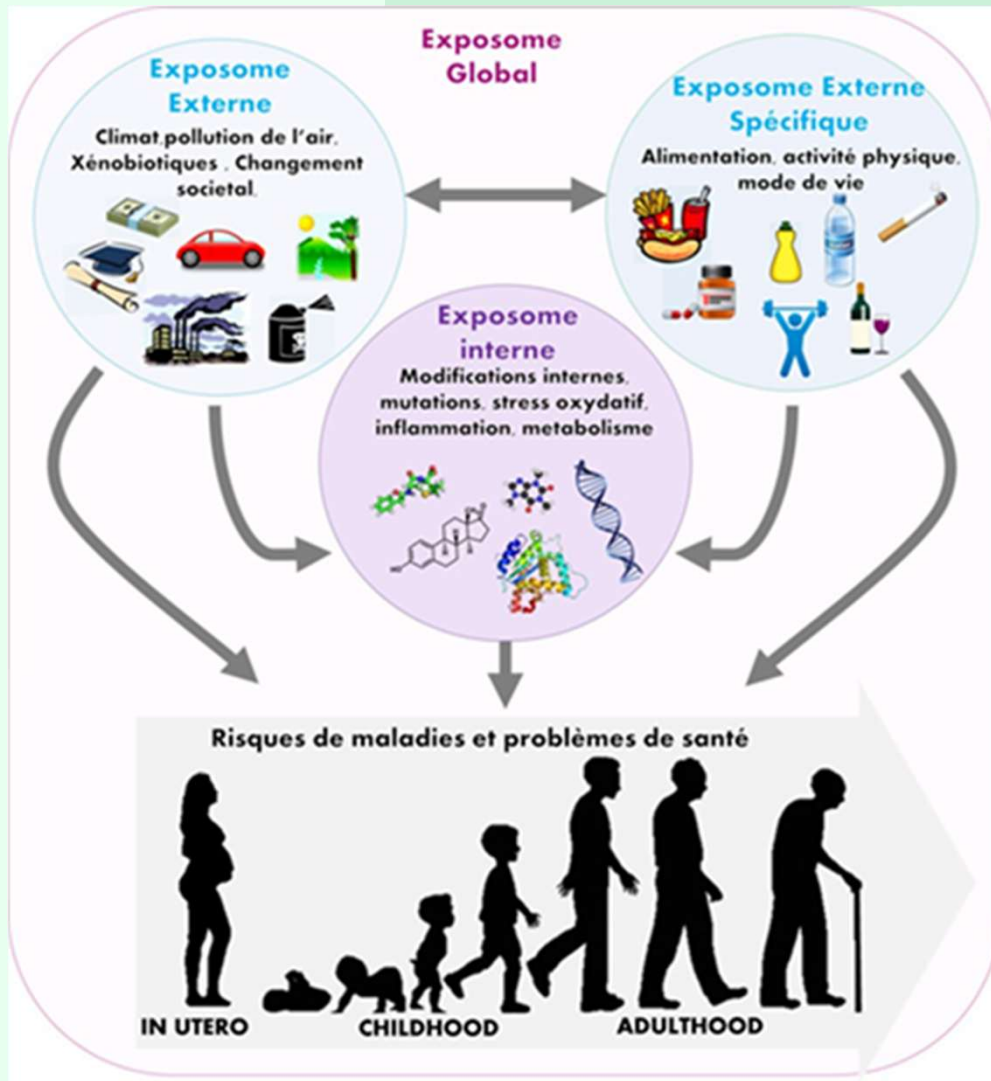


-
-
-
-
-
-
-
-
-
-

« L'exposome englobe les expositions environnementales tout au long de la vie (y compris les facteurs liés au mode de vie), depuis la période prénatale »

Christopher Wild, 2005

Connaissances : génome versus exposome



« L'exposome englobe les expositions environnementales tout au long de la vie (y compris les facteurs liés au mode de vie), depuis la période prénatale »

Christopher Wild, 2005

Qu'est-ce qu'un cancérigène : **Methodologie** : : : :

Recherche toxicologique

Cancérogenèse chimique :
Connaissances et ce qui fait
preuve en réglementation et
politiques publiques



Focus sur le paradigme des mutations
somatiques et la reprogrammation
métabolique

Epistemologie des théories de cancérogenèse

Histoire des sciences

Robert Proctor : *The cancer wars*,
1996

Samuel Epstein : *The Politics of
cancer revisited*, 1998

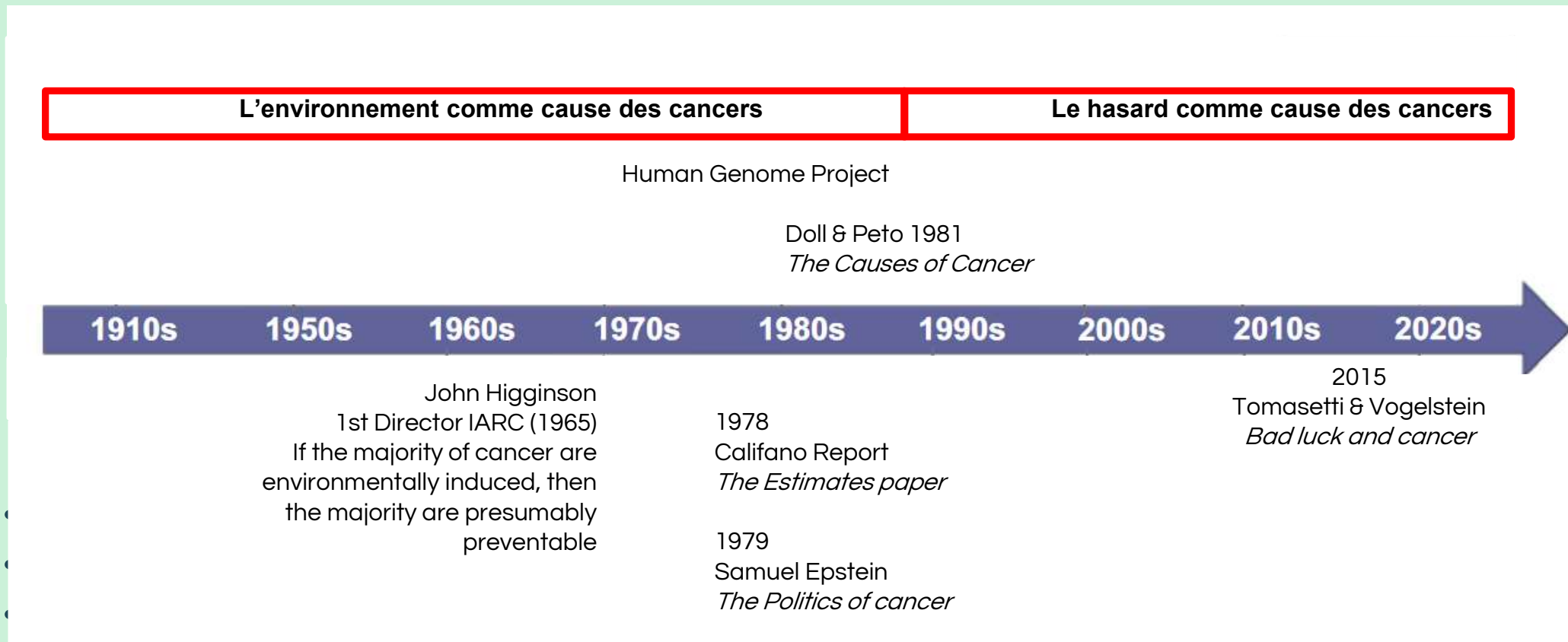
Bibliométrie



Analyse des dossiers réglementaires des SDHI pesticides

Procédures de classification comme
cancérigènes

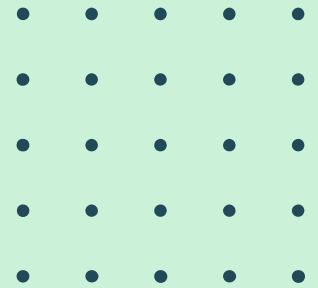
Des causes environnementales des cancers à l'effet du hasard



Mathias Girel, *Science et territoire de l'ignorance*, 2016

Robert Proctor, *The Cancer Wars, How Politics shapes what we know and don't know about cancer*, 1995

Pesticides & Cancer



Pesticides SDHI Inhibiteurs de la succinate déshydrogénase

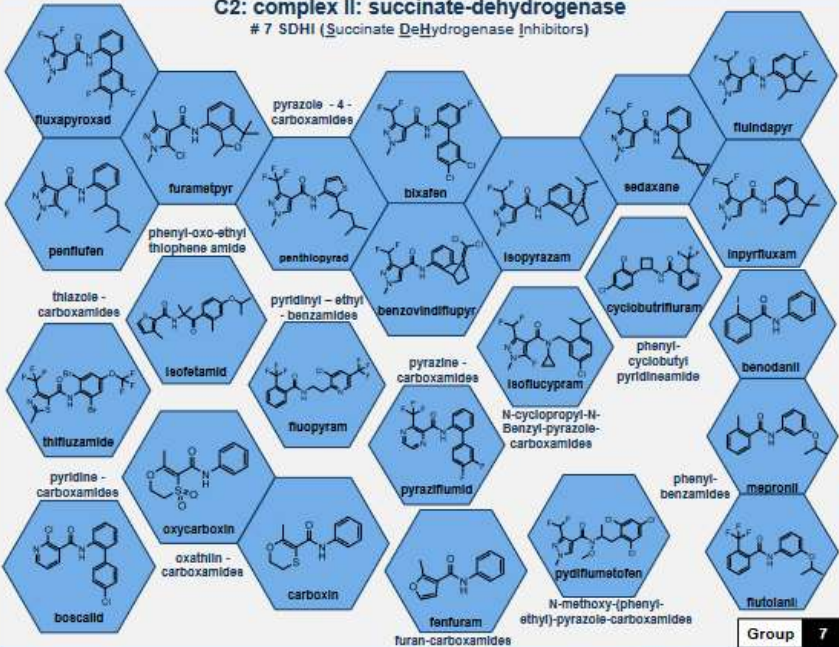
- **Fongicides à large spectre, utilisés pour lutter contre les moisissures**
Famille qui comprend 27 substances actives, dont 11 autorisées au niveau européen
- **Essor depuis 2005**
- **Troisième famille de fongicides** au niveau de l'économie mondiale
- 500-700 tonnes de substances actives SDHI en France par an depuis 2008 → **exposition humaine avérée**
((BNVD, 2020 ; Leadbeater, 2015)(Bellanger, 2020, Polledri 2019)
Mais aussi...
- **Des fongicides mais aussi des acaricides, nématocides**
- **Il n'y a pas que le tonnage qui compte**: Inhibiteurs pharmacologiques puissants.

Pesticides mitotoxiques : un marché florissant

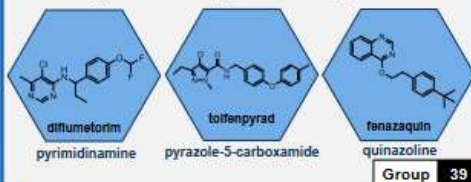
FRAC

C: Respiration

C2: complex II: succinate-dehydrogenase # 7 SDHI (Succinate DeHydrogenase Inhibitors)

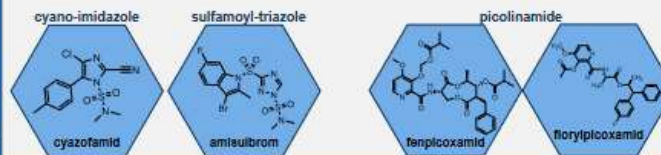


C1: complex I NADH Oxido-reductase # 39 pyrimidinamines, pyrazole-MET1, quinazoline



C: Respiration

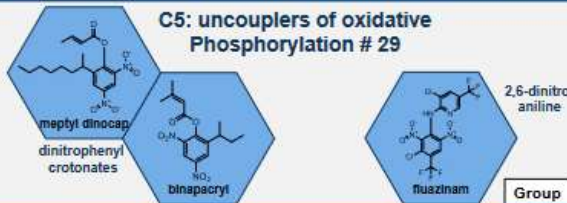
C4: complex III cytochrome bc1(ubiquinone reductase) at Qi site # 21 Qil fungicides (Quinone inside Inhibitors)



C8: inhibition of complex III cytochrome bc1 (ubiquinone reductase) at Qi and Qo sites (stigmatellin binding mode) # 45 Qio SI-fungicide (Quinone inside and outside inhibitor, stigmatellin binding mode)



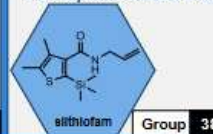
C5: uncouplers of oxidative Phosphorylation # 29



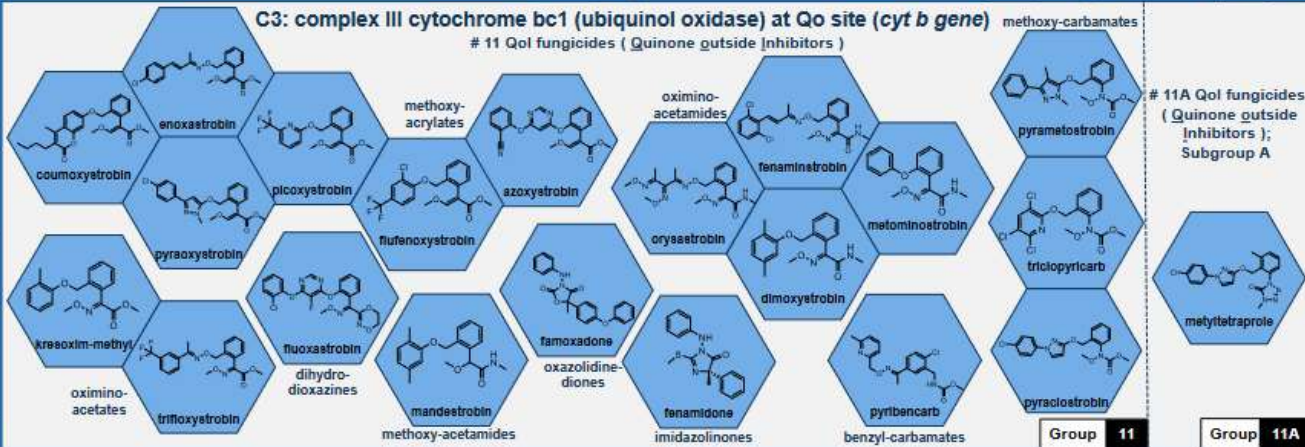
C6: inhibitors of oxidative phosphorylation ATP synthase # 30 organo tins



C7: ATP transport (proposed) # 38 thiophene - carboxamides

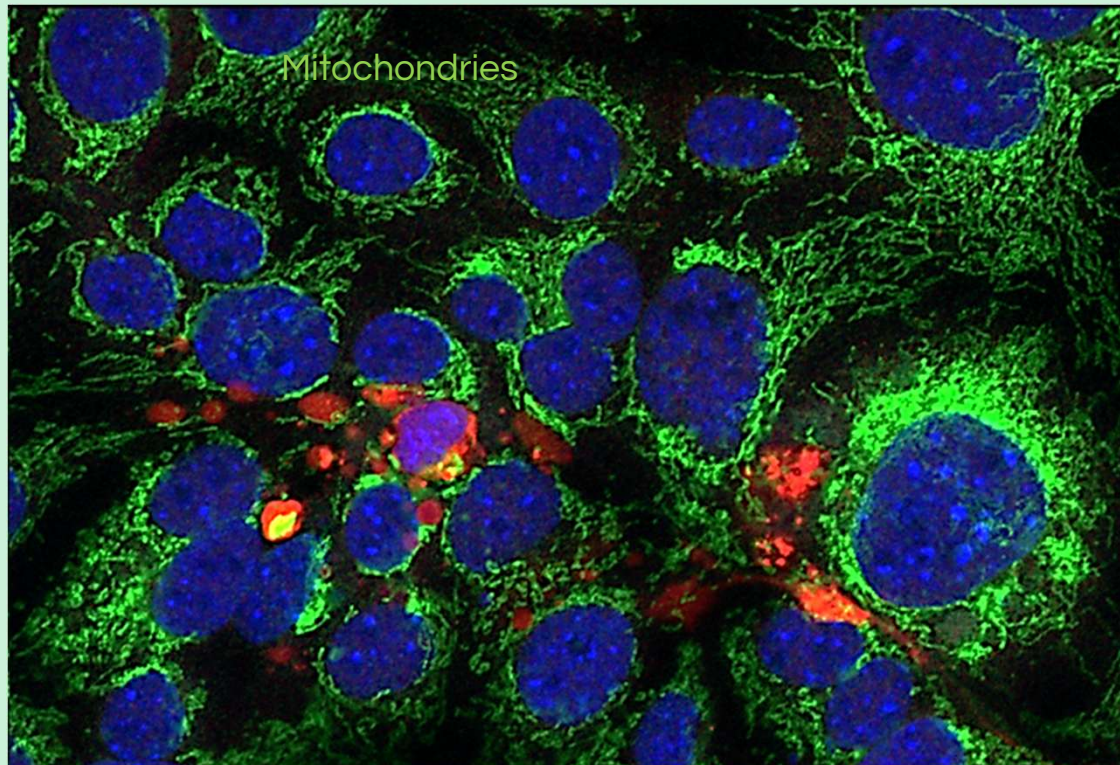


C3: complex III cytochrome bc1 (ubiquinol oxidase) at Qo site (cyt b gene) # 11 Qol fungicides (Quinone outside Inhibitors)



Pesticides & Cancer

ADN dans les noyaux Cellules mortes



SDH= Succinate DesHydrogenase

Enzyme essentielle :

Chaîne respiratoire mitochondriale

Respiration cellulaire

Métabolisme énergétique et production d'ATP

Séquence protéique conservée dans le règne animal

(Bénil et al, 2019)

Altérations génétiques de la SDH humaine :

Neuropathies

Cancers du système neuroendocrinien

Maladies rénales

(Alston et al, 2012; Baysal et al, 2000, Bourgeron et al, 1995, Gill 2018)

Blocage de la SDH humaine

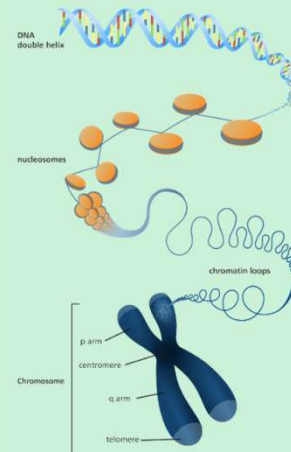
Blocage de la respiration cellulaire

Accumulation de succinate

Effet Warburg

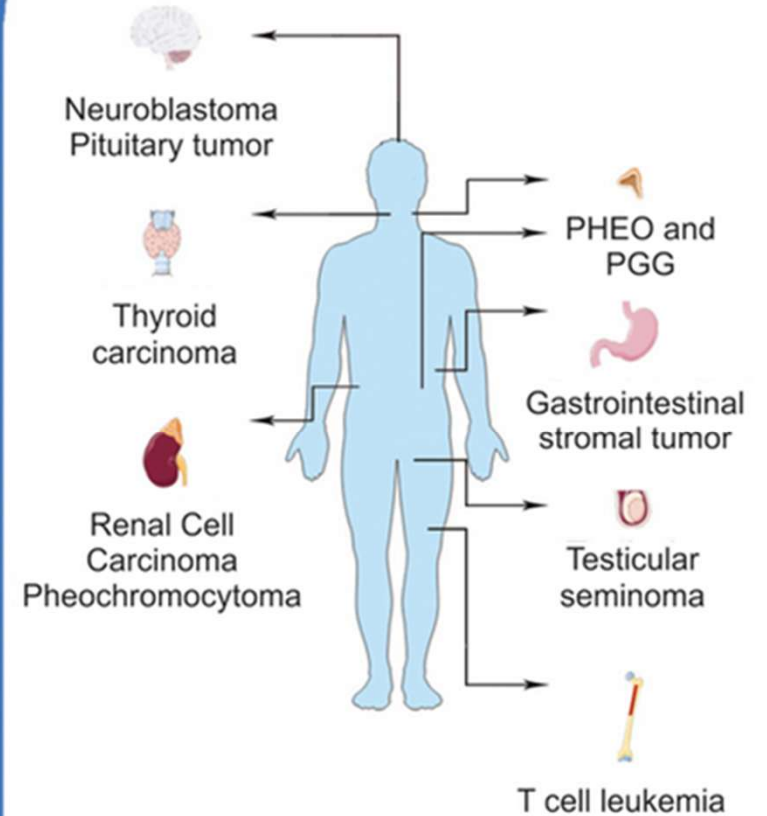
Modifications épigénétiques

Cancer



SDH

SDH related cancer in humans

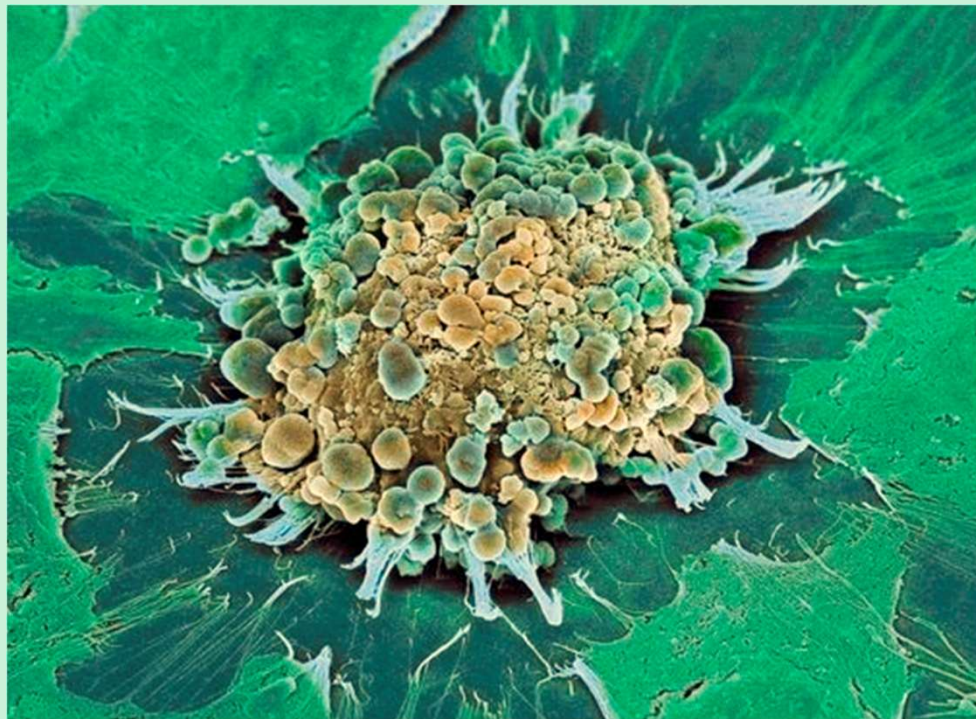


Scagliola et al, 2020

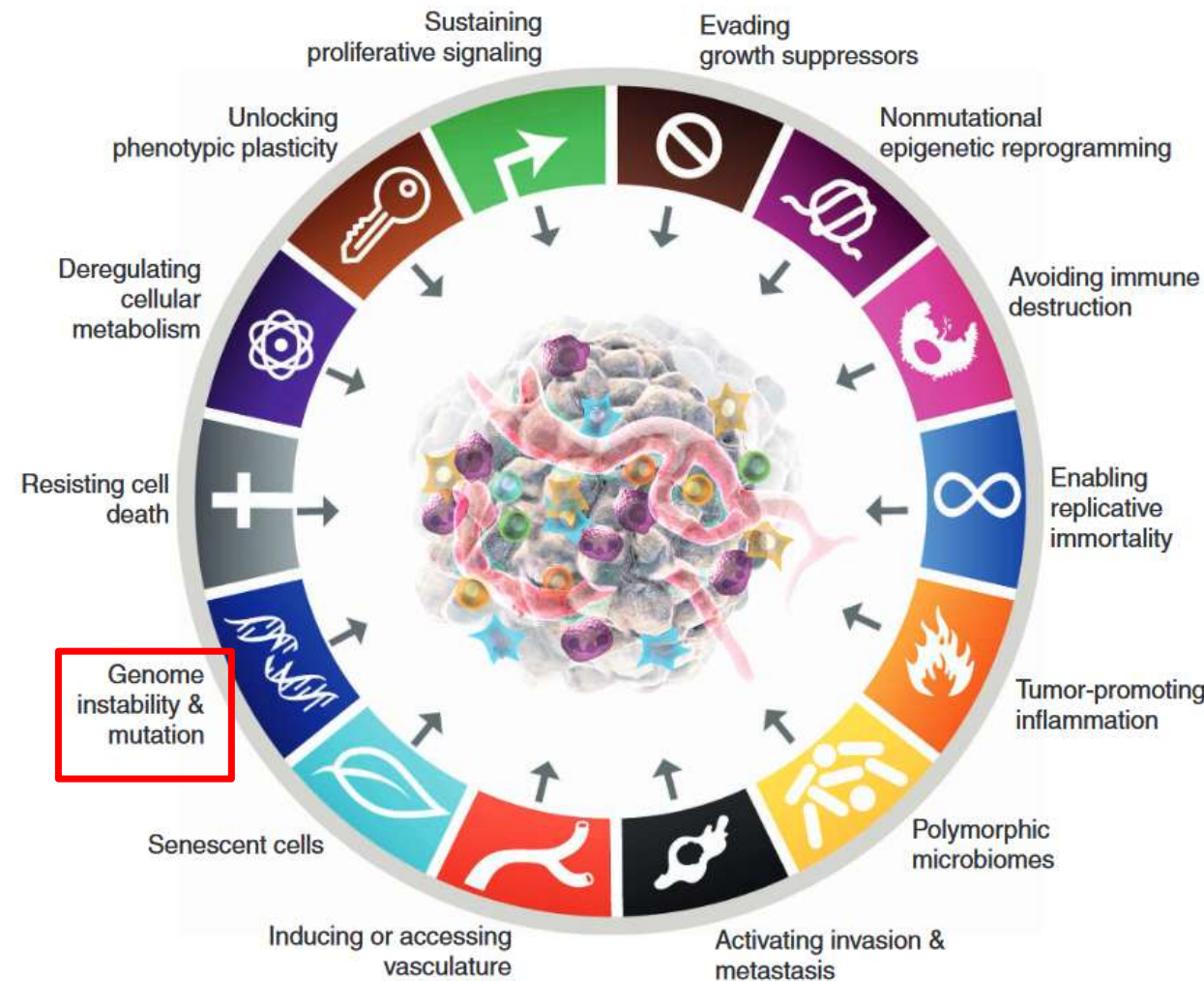


Toxicologie réglementaire

. . . Les caractéristiques de la cellule cancéreuse



La génotoxicité et la mutagénicité sont les seuls critères retenus en toxicologie réglementaire pour considérer une substance comme cancérogène



From Hanahan 2022

Selectivité épistémique

Vadrot 2014

La génotoxicité comme une simple évidence

"Carcinogenic chemicals have conventionally been divided according to the presumed mode of action : genotoxic or non-genotoxic."
ECHA Guidance to Regulation (EC) No 1272/2008 on classification, labelling and packaging (CLP) of substances and mixtures (ECHA, 2017)

Une production de connaissances intégrée aux institutions et dans les pratiques

- Lignes directrices OECD pour la génotoxicité
7 tests in vivo/ 5 tests in vitro
 - MoA : élaboré à travers un interactionisme entre les toxicologues réglementaires, les industriels et les experts
- EPA 1999, IPCS 2001, inclus dans des cadres réglementaires depuis 2003.
→ Soutenu par l'ILSI (think tank finance par Syngenta, Bayer, Monsanto, BASF, Nestlé, Danone, PepsiCo...)

Demortain 2020
Horel 2018

Pesticides & Cancer

Alerte auprès de l'ANSES (2019)



« Selon les chercheurs lanceurs d'alerte, la **mitotoxicité** est un effet sanitaire suffisamment grave pour devoir être pris en considération lors de l'évaluation des substances actives, sans évaluation du risque et donc uniquement sur la base du danger identifié. De telles dispositions existent par exemple pour la cancérogénicité, mutagénicité, toxicité pour la reproduction (CMR) de catégorie 1A ou 1B ou plus récemment pour les effets de perturbation endocrinienne (PE). Ce positionnement relève d'une décision politique, qui devrait faire ultimement l'objet d'une adoption au niveau européen et il n'appartient pas au GECU de se prononcer sur l'opportunité d'une décision politique. » P 49

Les SDHI : cancérigènes chez les rongeurs sur la base des données réglementaires

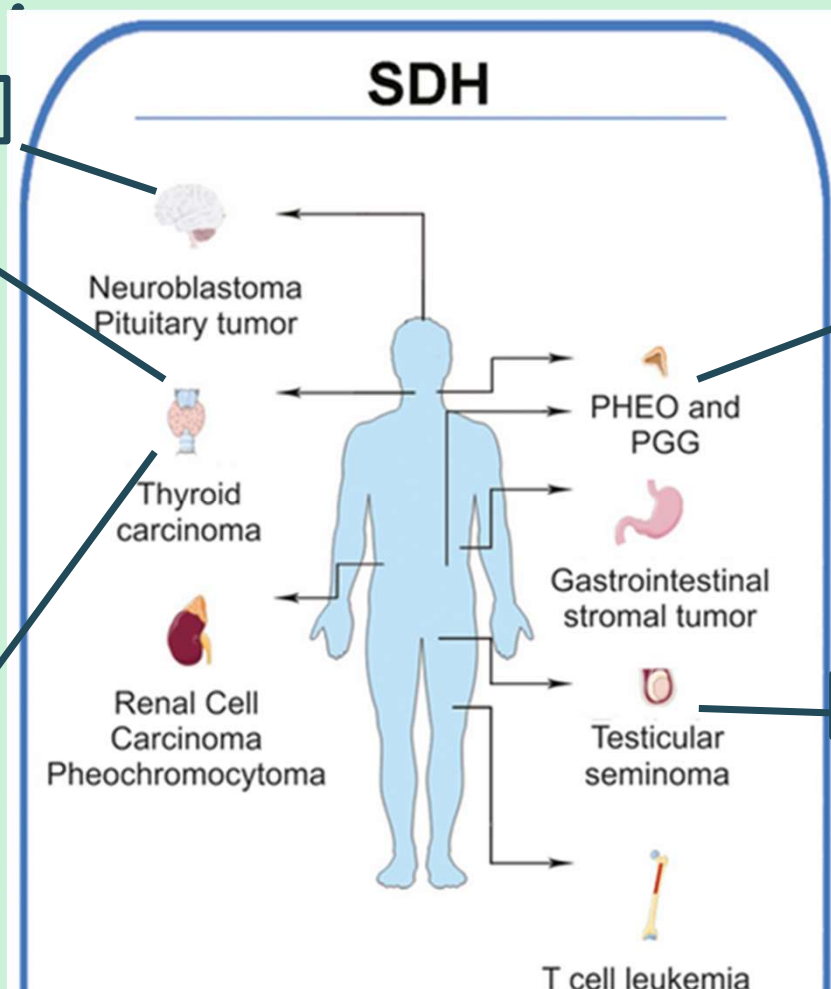
Dans les dossiers réglementaires

18 mois chez la souris

24 mois chez le rat

15 SDHI

5 sont cancérigènes suspectés (autorisés)



Penflufen

Bixafen

Cyflumetofen

11

- Bixafen
- Fluxapyroxad
- Cyflumetofen
- Boscalid
- Benzodiflupyr
- Sedaxane
- Pydiflumetofen
- Isofetamid
- Penthiopyrad
- Fluopyram
- Isopyrazam

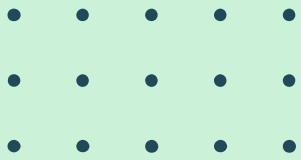
- Foie (10)
- Flutolanil
- Fluxapyroxad
- Penflufen
- Carboxin
- Sedaxane
- Pydiflumetofen
- Isofetamid
- Penthiopyrad
- Fluopyram
- Isopyrazam

- Utérus/Ovaires
- Penflufen
- Sedaxane
- Isopyrazam
- Lymphome
- Isofetamid
- Poumon
- Carboxin
- Vessie
- Flutolanil

Exemples de publications relatives à l'inhibition de la SDH et les maladies métaboliques et cancéreuses du foie

1. Li et al, 2015 Succinate causes α -SMA production through GPR91 activation in hepatic stellate cells
2. Li et al 2016 Sirtuin 3 (SIRT3) Regulates α -Smooth Muscle Actin (α -SMA) Production through the Succinate Dehydrogenase-G Protein-coupled Receptor 91 (GPR91) Pathway in Hepatic Stellate Cells
3. Li et 2019, SDHC-related deficiency of SDH complex activity promotes growth and metastasis of hepatocellular carcinoma via ROS/NF κ B signaling
4. Qian et al 2019 Toxic effects of boscalid in adult zebrafish (*Danio rerio*) on carbohydrate and lipid metabolism
5. Yang 2018 Thifluzamide affects lipid metabolism in zebrafish (*Danio rerio*)
6. Yang 2020 Thifluzamide induces the toxic effects on zebrafish (*Danio rerio*) via inhibition of succinate dehydrogenase (SDH)
7. Yang 2017 Altered glycometabolism in zebrafish exposed to thifluzamide
8. Yang 2016 Toxic effects of thifluzamide on zebrafish (*Danio rerio*)
9. Yanicostas 2021 SDHI Fungicide Toxicity and Associated Adverse Outcome Pathways: What Can Zebrafish Tell Us?
10. Yuang 2022 SDHA/B reduction promotes hepatocellular carcinoma by facilitating the deNEDDylation of cullin1 and stabilizing YAP/TAZ

Exemple d'un MoA : activation de CAR



Nuclear receptor CAR

(Constitutive androstane receptor) :

regulate energetic metabolism, detoxification

Activated by the medicine phenobarbital

Phenobarbital



Activated CAR



Tumeurs hépatiques

Phenobarbital

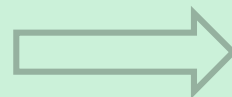


Non activated CAR



Pas de tumeur

- Cancérogène 2B en 2001 by IARC
- Pas de tumeur au foie mais cerveau et poumons chez l'humain



Faux positif

Exemple d'un MoA : activation de CAR

-
-
-
-
-
-
-
-
-
-

Nuclear receptor CAR

(Constitutive androstane receptor) :

regulate energetic metabolism, detoxification

Activated by the medicine phenobarbital

SDHI



Est-ce parce que les SDHI activent CAR ?



Tumeurs hépatiques

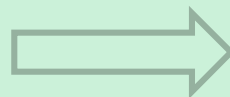
SDHI



Prediction :
« non relevant for
humans »



Pas de tumeur



Faux positif

Ignorance des connaissances sur le cancer en tant que maladie métabolique

NOT MENTIONNED

SDHI

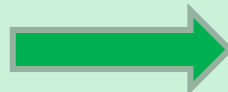
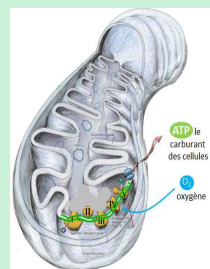
SDHI = substances mitotoxiques
→ Inhibe la respiration cellulaire
→ Induit une accumulation de succinate



SDH inhibition

Tumeurs

NOT TESTED



Prédiction :
« cancérogène pour l'humain »

SDHI

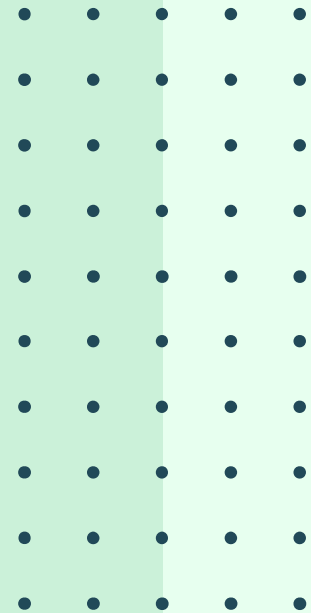


Pas de tumeur ?

Prise de risque quant à ignorer le cancer comme maladie métabolique

BONUS 😊

Extraits des dossiers réglementaires : « the very best of »



Défaillance des procédures

Peuvent être très fréquentes
Quelques illustrations

Table B.6.5.2-03: Incidence of pulmonary adenomas/adenocarcinomas in female mice.

| Dose (ppm) | 0 | 50 | 600 | 2400 |
|---|------------------------|--------------|------------------------|--------------------------|
| Unscheduled deaths 0-12 months | | | | |
| Deaths | 3/60 | 1/60 | 2/60 | 3/60 |
| Scheduled deaths at 12 months (interim kill) | | | | |
| Lung adenoma | 1/10 | 0/10 | 0/10 | 0/10 |
| Unscheduled deaths 13-18 months | | | | |
| Deaths | 22/50 | 15/50 | 18/50 | 21/50 |
| Lung adenoma | ^a 0/22 | 0/15 | 1/18 | 2/20 |
| Lung carcinoma | 0/22 | 0/15 | 0/18 | 0/20 |
| Termination | | | | |
| Survivors | 25 | 34 | 30 | 26 |
| Lung adenoma | 1/25 | 0/34 | 2/30 | 5/26 |
| Lung carcinoma | 0/30 | 0/34 | 0/30 | 2/26 |
| ^b Totals | | | | |
| Lung adenoma | 2/50 (4%) 2/60 (3%) | 0/50 0/60 | 3/50 (6%) 3/60 (5%) | 7/50 (14%) 7/60 (12%) |
| Lung carcinoma | 0/50 0/60 | 0/50 0/60 | 0/50 0/60 | 2/50 (4%) 2/60 (3%) |
| Lung adenomas + carcinoma | 2/50 (3%) 2/60 (3%) | 0/50 0/60 | 3/50 (6%) 3/60 (5%) | 9/50 (18%) 9/60 (15%) |

Key: a) Incidence/number examined. b) Interim kills were not given the opportunity to be exposed to the test material for their life-time.

$$2/25 = 8\%$$

$$7/26 = 27\%$$

Défaillance des procédures

Peuvent être très fréquentes
Quelques illustrations

2.5.1.5.1. Reproductive toxicity

In the rat - 2 generation reproductive toxicity study, sedaxane does not affect fertility in both sexes and the NOAEL was 1500ppm, the highest dose tested

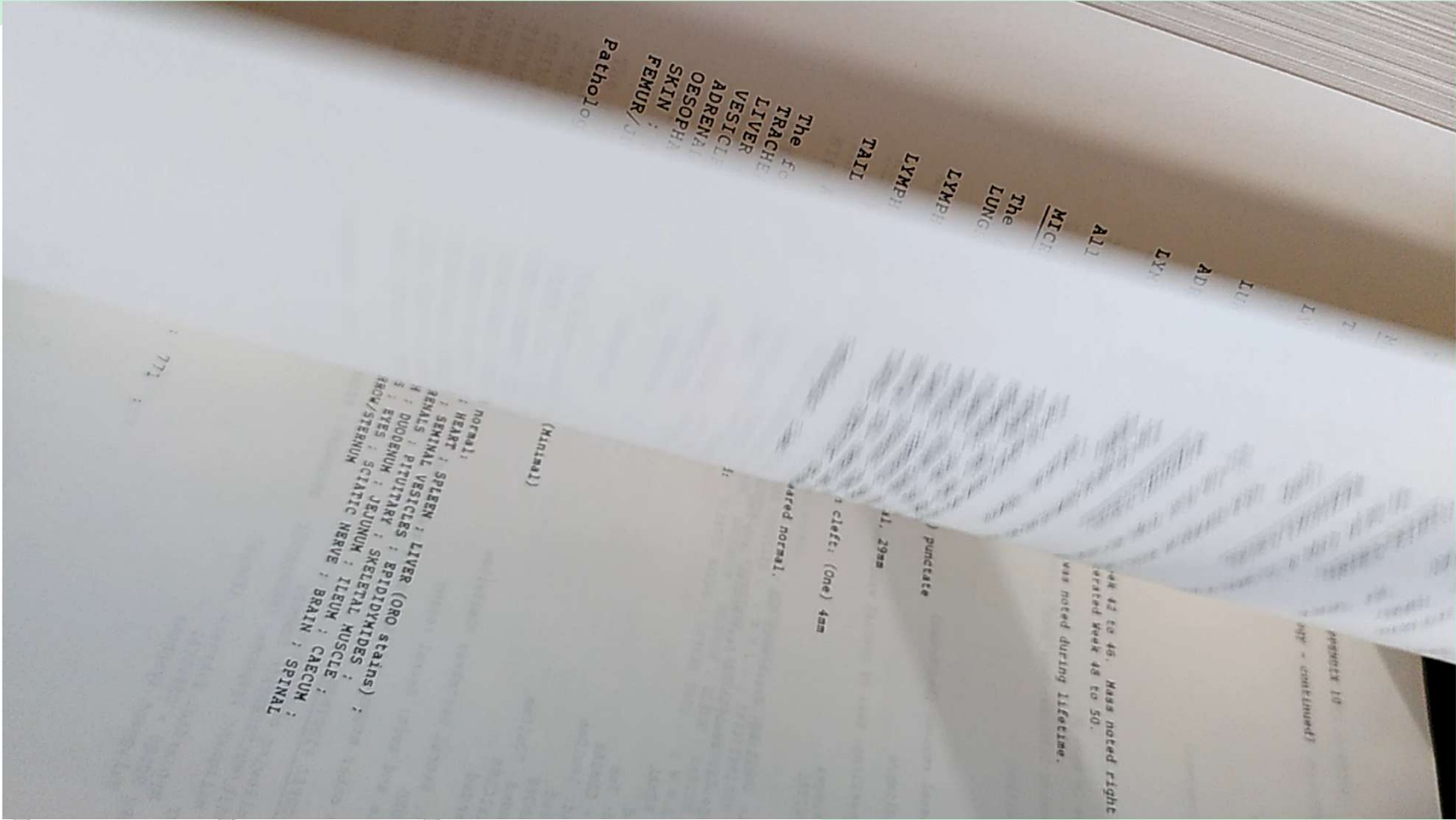
In the 1500 ppm group, decreased body weight gains and/or food consumption were observed in males and females of the P and F1 generations. The liver (males and females) and thyroid (males only) showed increased weights and/or micropathology changes, which consisted of centrilobular hepatocellular hypertrophy in the liver and diffuse follicular hypertrophy in the thyroid. A higher number of dams were in lactational diestrus at day 21 of lactation, which resulted in lower ovary weights, and reductions in the numbers of corpora lutea and/or growing and antral follicles. These differences in both parental generations were considered indirect consequences of high-dose effects on pup and maternal body weight. ~~The time until vaginal patency in the F1 female pups was increased, but this was considered to reflect the lower body weight of these animals.~~ There is no effect on proportion of pups live born, whole litter losses, and pup survival, pup sex distribution or pup clinical observations but the anogenital distance tend to increase with dose and is statistically significant at 1500ppm. ($p < 0.05$). This could be interpreted as a potential **endocrine** effect occurring at high doses, but since no other effect on reproductive function is observed, it does not involve a supplementary safety factor or classification.























There were no adverse effects at a dose level of 500 ppm in adults or pups, indicating that this was the NOAEL for parental and offspring toxicity.



Des données invérifiables...

Les rapports de l'EFSA sont souvent des copier coller du résumé des études écrit par l'industriel



-  00012052
-  00012052OCR
-  00012053
-  00012053OCR
-  00012054
-  00012054OCR
-  00012055
-  00012055OCR
-  00012056
-  00012056OCR
-  00012057
-  00012057OCR
-  00012058
-  00012058OCR
-  00012059
-  00012059OCR
-  00012060
-  00012060OCR
-  00012061
-  00012061OCR
-  00012062
-  00012062OCR

-  00012072OCR
-  00012083OCR
-  00012094OCR
-  00012073
-  00012084
-  00012095
-  00012073OCR
-  00012084OCR
-  00012095OCR



Antoine Moreau-Dussault

Pour limiter le cancer, la prévention collective est la plus efficace

Ne pas mettre sur le marché des substances cancérogènes en les évaluant avec les meilleures connaissances disponibles devrait être un principe élémentaire de santé publique



Merci

LISIS

Laboratoire
Interdisciplinaire
Sciences
Innovations
Sociétés

