Perturbateurs endocriniens : il est temps d'agir !

L'EXEMPLE DES PESTICIDES PERTURBATEURS THYROÏDIENS

2021 | MARS

générations FUTURES

ALERTE MÉDECINS PESTICIDES A.M.L.P

SOMMAIRE & ACRONYMES

PERTURBATEURS ENDOCRINIENS : IL EST TEMPS D'AGIR !
L'EXEMPLE DES PERTURBATEURS THYROÏDIENS

Page

03 Rappel des faits & qui sommes-nous?
04 Quelques rappels sur la règlementation européenne
05 Comment se déroule l'évaluation des pesticides ?
06 Objectifs et méthodologie
07 Analyse des dossiers
08 Résultats globaux
13 Conclusion
14 Demandes
15 Références
16 Annexes
17 Annexes 1 méthodologie
19 Annexes 2 Fiches substances
30 Liens d'intérêt & Contacts

ANSES Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
CAG Cumulative Group Assesment
CMR Cancérigènes, mutagènes ou reprotoxiques
CPVADAA (Scopaff en anglais) Comité permanent des végétaux, des animaux, des denrées alimentaires et de l'alimentation animale
DAR Draft Assesment report = projet de rapport d'évaluation
DiO Désiodinase
EAT Etude de l'Alimentation Totale
ECHA European Chemicals Agency= Agence européenne des produits chimiques
EFSA European Food Safety Authority (l'agence de sécurité alimentaire européenne)
EMR Etat Membre Rapporteur
HT Hormone thyroïdienne
KC Key characteristics = caractéristiques clés. Se rapporte à l'étude de LaMerrill et al.
MoA Mode d'action
NMDR Non monotonic dose response = relations dose-réponse non- monotones
ONMDR Non monotonic dose response = relations dose-réponse non- monotones
OCDE Organisation de coopération et de développement économiquesection Agency
OMS Organisation mondiale de la santé
PE Perturbation endocrinien
PEPPER Plateforme Public-privé sur la pré-validation des méthodes d'essai sur les Perturbateurs EndocRiniens
PT Perturbation thyroïdienne
RAR Renewal Assessment Report (rapport d'évaluation pour le renouvellement d'une substance pesticide déclarée active réalisé par l'Etat membre rapporteur (EMR)
SA Substance active
SNPE Stratégie Nationale sur les Perturbateurs endocriniens
TDC Thyroid disrupting chemicals
TG Test Guidelines (lignes directrices pour les tests)
TPO Thyroperoxydase
TSH Thyroid-stimulating hormone
USEPA US Environmental Protection Agency

RAPPEL DES FAITS

Les associations Alerte des Médecins sur les Pesticides (AMLP) et Générations Futures suivent depuis de nombreuses années le dossier des pesticides et s'intéressent tout particulièrement dans ce dossier à la question des perturbateurs endocriniens (PE). C'est pourquoi elles avaient été très impliquées en 2017/2018 dans les débats précédents l'adoption des critères scientifiques pour la détermination des perturbateurs endocriniens devant être exclus, dans le cadre du règlement européen sur les substances actives des pesticides agricoles et de celui sur les biocides. La Commission européenne a adopté des critères identiques pour l'identification des perturbateurs endocriniens parmi les substances actives biocides (règlement délégué n° 2017/2100 du 4 septembre 2017) et parmi les substances actives 'phytopharmaceutiques' (règlement 2018/605 de la Commission du 19 avril 2018). Ces règlements s'appliquent depuis le 7 juin et le 10 novembre 2018 respectivement.

QUI SOMMES-NOUS?

AMLP

Face aux risques sanitaires et environnementaux que représente l'usage des pesticides (aussi bien domestique, agricole que par différentes collectivités), l'association « Alerte des médecins sur les pesticides » a pour objet général la protection de la santé et de l'environnement face à l'utilisation des produits pesticides et biocides.

https://alerte-medecins-pesticides.fr/

GÉNÉRATIONS FUTURES

Générations Futures est une association de défense de l'environnement agréée par le ministère de l'Ecologie. Elle mène des actions pour informer sur les risques de diverses pollutions (les substances chimiques en général et les pesticides en particulier) et promouvoir des alternatives à ces produits menaçants la santé et l'environnement.

https://www.generations-futures.fr/

QUELQUES RAPPELS SUR LA RÈGLEMENTATION EUROPÉENNE

Dans une réglementation européenne complexe, voici quelques repères concernant les PE :

La prise en compte des PE dans la réglementation européenne concerne essentiellement les biocides et les pesticides.

Dans le cadre de REACH (le règlement européen général sur les substances chimiques) les critères scientifiques d'identification ne sont pas définis, mais des perturbateurs endocriniens peuvent être inclus dans la liste des substances fortement préoccupantes (SVHC) ce qui implique qu'elles sont alors soumises à des contraintes particulières.

Dans le cadre de ces deux règlements « biocides » et « pesticides »* , les PE relèvent d'une approche dite « par le danger » depuis l'adoption du règlement 'pesticides' en 2009.

Cela signifie que pour ces molécules si particulières que sont les PE, capables d'agir à de très faibles doses, ou de présenter des effets non liés à la dose (ce qu'on appelle une relation « dose-effet non monotone ») et de ce fait susceptibles de déréguler de subtils équilibres hormonaux pendant l'enfance, mais aussi lors de la période si importante de la grossesse, il n'était pas possible de se retrancher derrière des seuils d'exposition censés nous protéger. D'où le principe retenu par le règlement « pesticides » 1107/2009 d'une interdiction pure et simple des pesticides identifiés PE, sauf dérogations exceptionnelles. C'est la même logique qui prévaut pour les substances cancérigènes, mutagènes ou reprotoxiques (CMR) mais seuls les CMR certains (1a) ou probables (1b) sont exclus du marché. Les CMR 2, suspectés, restent commercialisés. Une telle classification selon le niveau de preuve n'existe pas pour les PE

Pour que ces règlements soient appliqués les pays européens devaient se mettre d'accord sur la définition des PE et sur les critères permettant leur identification avant ….fin 2013.

Mais c'est avec 5 ans de retard que les pays de l'UE sont parvenus en 2018 à un accord sur les critères d'identification des PE, dans le cadre du règlement « pesticides » après celui sur les « biocides » en 2017. Pour être reconnue PE une substance doit remplir l'ensemble des critères suivants :
1) présenter un effet indésirable chez un organisme intact ou ses descendants
2) avoir un mode d'action endocrinien,
3) l'effet indésirable doit être une conséquence du mode d'action endocrinien.

*règlement n° 528/2012 du 22 mai 2012 et règlement n° 1107/2009 du 21 octobre 2009

Malheureusement, pour de nombreux scientifiques ces critères sont irréalistes, particulièrement le fait de devoir prouver que l'effet constaté est la conséquence du mode d'action identifié. Des sociétés savantes ont alerté sur cette question [1]. Nous ajouterons que pour mettre en évidence des effets nocifs indésirables de pesticides, ici des effets PE, cette logique de la preuve absolue (la connaissance du mécanisme exact) est inappropriée. Même dans le cas du médicament, comme l'explique Bruno TOUSSAINT, rédacteur en chef de la Revue Prescrire « la médecine fondée sur les preuves demeure très importante lorsqu'il s'agit d'étudier l'efficacité d'une intervention. En revanche lorsqu'il s'agit de gérer les effets indésirables, c'est la prudence qui commande » [2].

une seule catégorie de PE est définie.

Le règlement 2018/605 modifiant l'annexe II du règlement 1107/2009 en établissant des critères scientifiques pour la détermination des propriétés perturbant le système endocrinien, précise dans son considérant 4 : « *La détermination des propriétés perturbant le système endocrinien en rapport avec la santé humaine devrait s'appuyer sur des données humaines et/ou animales permettant ainsi l'identification des perturbateurs endocriniens* ***aussi bien connus que présumés.*** ». Ce qui correspond par analogie avec le classement des CMR à la seule catégorie des PE certains. La catégorie des PE suspectés, que défendaient la France et d'autres pays européens, a donc été écartée.

COMMENT SE DÉROULE L'ÉVALUATION DES PESTICIDES ?

Après une série d'aller-retour entre l'industriel, l'Etat membre qui examine le dossier, l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA), ce sont les représentants des 27 qui ont le dernier mot lors d'un vote au sein du « Comité permanent des végétaux, des animaux, des denrées alimentaires et de l'alimentation animale, (CPVADAA ou Scopaff en anglais). Les 27 vont d'ailleurs se pencher dans les semaines qui viennent sur de nouvelles demandes d'homologation et l'une des questions auxquelles ils auront à répondre est : cette substance peut-elle être considérée comme un PE ?
Nous allons nous limiter à l'examen de la perturbation thyroidienne pour des raisons que nous allons expliciter plus loin, et en particulier à l'examen de 13 substances actives parce qu'elles doivent être examinées par le fameux Scopaff dans les semaines à venir (sauf bouleversement du calendrier européen).
Il est précisé sur le site de l'EFSA qu'« *En ce qui concerne les substances pour lesquelles l'examen par les pairs était déjà à un stade avancé ou bien achevé au moment de l'entrée en application des nouveaux critères PE, l'EFSA estimera si les critères PE sont remplis* »[3]. Les 13 substances dont nous parlons sont dans ce cas.

OBJECTIFS ET MÉTHODOLOGIE

Dans cette partie du document nous allons vous présenter les objectifs et la méthodologie de la recherche présentée dans ce rapport

Nous avons donc souhaité mesurer concrètement, dans le détail du processus d'homologation des substances actives pesticides, **ce que ce règlement d'avril 2018 avait changé et quelle était son efficacité pour protéger la population des perturbateurs endocriniens.** Pour cela **nous avons choisi de nous focaliser sur la seule « perturbation thyroïdienne »** (PT). Pourquoi ? Parce qu'en 2013 l'EFSA a publié un rapport montrant que sur les 287 substances actives pesticides étudiées, 101 affectaient la signalisation thyroïdienne à un certain niveau [4].

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), l'alimentation est la principale source d'exposition aux pesticides [5]. **Il nous a paru pertinent de rechercher parmi cette centaine de substances actives pesticides, celles que l'on retrouve dans l'alimentation** française à partir des enquêtes réalisées par l'Anses (Etude de l'alimentation totale infantile, et EAT 2 concernant les adultes) [6]. **Nous en avons trouvé 24.** Ce signal d'alerte (une possible perturbation de l'axe thyroïdien) étant relativement ancien – 2013 – il paraîtrait logique que les dossiers élaborés par les industriels en tiennent compte et examinent ce point avec attention...en 2021 !

Nous avons ensuite noté que 13 de ces substances actives pesticides voient le processus conduisant ou non au renouvellement de leur autorisation sur le marché européen se terminer entre avril et juillet 2021 : elles seront donc très prochainement soumises au réexamen de leur autorisation par un vote des états membres européens.

Pour ces 13 dossiers nous avons voulu savoir comment est évaluée la perturbation thyroïdienne.

ANALYSE DES DOSSIERS DES 13 SUBSTANCES

Peuvent-elles être considérées comme des PE, et dans notre exemple comme des PE de l'axe thyroïdien ?

Notre travail présente aujourd'hui une première partie qui portera sur les 6 premières substances actives (SA) dont l'autorisation doit être réexaminée en 2021 parmi les 13 citées. Elle sera complétée en mai et juillet 2021 par la présentation des données concernant les 7 autres substances. Notre analyse se base sur l'analyse des rapports d'évaluation (RARs) produits par les états membres rapporteurs pour ces substances actives pesticides. Elle est présentée en détail substance par substance en annexe 2 (fiches de synthèse concernant le RAR de chaque substance), et de manière plus synthétique ci-dessous.

COMMENT SONT CONSTRUIT LES RAR ?

Ces dossiers très volumineux comportent plusieurs volumes. Le Volume. 1 est le résumé global, le Volume. 2 est une liste d'informations sur lesquelles s'appuyer, principalement des études, et le Volume. 3 comprend plus d'une douzaine de chapitres distincts, résumant les données disponibles sur la fabrication et les données physico-chimiques de la molécule, son devenir dans l'environnement, sa cinétique à l'intérieur du corps et sa toxicité. Ce dernier est divisé entre les chapitres B6 (dangers pour l'homme) et B9 (toxicité environnementale ou ``écologique '')

RÉSULTATS DE L'ÉTUDE DE CES 6 DOSSIERS: LES LIMITES

1

Une contre-expertise citoyenne rendue difficile

Trois médecins de l'AMLP ont réalisé le travail d'analyse des RARs et un expert* externe de ce type d'analyse a aussi été missionné par Générations Futures afin d'effectuer lui aussi ce travail d'analyse systématique, cette double approche permettant de minimiser le risque de laisser passer des informations importantes.

Il nous faut bien constater que l'accès aux informations documents d'évaluation est rendu difficile par une série d'obstacles :

- A l'intérieur des RAR les informations sont parfois présentées dans des formats ne permettant pas une analyse systématique par mots clés, comme dans le cas du ziram où une très grande partie du RAR est présentée en format image non cherchable. Nous avons dû alors nous livrer à une recherche à vue des informations recherchées dans des centaines de pages ! Des passages en format image dans d'autres dossiers ont également pu échapper à notre analyse pour la même raison, même si une lecture multiple et attentive a été réalisée par les auteurs de ce rapport.
- Nous n'avons pas eu accès aux données qui ont pu être modifiées ou intégrées à la suite des consultations publiques (organisées pour chaque RAR après leur parution).
- Les données proviennent pour l'essentiel et pour ce qui est des études de toxicité aigue, sub-chronique ou chronique, seulement des industriels. Les données brutes, et ce n'est pas une découverte, ne sont donc pas consultables. Impossibilité de vérifier une imprécision sur des données histologiques, de vérifier l'analyse statistique...

Il est malheureusement peu vraisemblable que ces documents aient subi de profondes modifications après la publication des RAR. Ils nous fournissent donc, même imparfaitement, les données sur lesquelles est appréciée la possibilité d'une perturbation endocrinienne, et particulièrement de l'axe thyroïdien.

2

Il existe un fossé entre les objectifs affichés du Règlement sur les pesticides (l'élimination des PE) et la réalité du travail réglementaire :

Ainsi, comme vous pourrez le lire dans la démonstration qui suit, notre rapport montre notamment que les dossiers sont souvent obsolètes, que la recherche de troubles du neuro-développement n'est jamais réalisée selon la TG 443 ou encore que les dosages d'HT et de TSH sont rares etc.

*R.I.S.K Consultancy, Tony Tweedale M.S, Bruxelles.

2A ANALYSE DES GUIDELINE UTILISÉES

Les dossiers sont souvent obsolètes : Le RAR Fenbuconazole date ainsi de 2009 ! Et tous les dossiers sauf celui du Pyrimethanil, se réfèrent à l'ancienne réglementation des PE….Quant aux études fournies, elles ne prennent pas en compte les mises à jour des lignes directrices définissant les tests in vivo. Les études de toxicité aigue, sub-chronique et chronique de ces 6 SA sont donc réalisées selon les anciennes guidelines (comportant une mesure du poids de la thyroïde - une augmentation traduisant une stimulation par la TSH, pouvant conduire à un processus tumoral. Mais toute modification de la synthèse hormonale ne se traduit pas ainsi -, et une analyse histopathologique de la glande). Or ces mises à jour concernaient justement la recherche des effets PE…Elles furent réalisées pour l'essentiel en 2018 (2016 pour la TG 421 qui impose des dosages hormonaux portant au moins sur la T4).

Les études à 90j d'évaluation du Mépanipyrim sont anciennes (1989 à 1992) et ne répondent pas, et pour cause, à la ligne directrice 408 qui n'a été adoptée qu'en juin 2018. Selon cette nouvelle ligne directrice, les dosages d'hormones thyroïdiennes (HT), de TSH, l'effet sur le poids de la thyroïde et son étude histopathologique sont obligatoires. Le RAR a été réalisé en 2016, donc avant cette ligne directrice. Mais 3 ans après que le groupe de travail de l'EFSA travaillant sur les CAG 2013* l'identifie parmi les substances pour lesquelles ont été mis en évidence des effets portant sur l'axe thyroïdien. Ces effets en regard de la réglementation adoptée ne sont pas suffisants pour affirmer le caractère PE du Mépanipyrim. Cependant aucune exigence n'a été formulée après 2013. Le vote aura lieu en 2021…sur des données pour le moins désuètes. **Sur un tel dossier il n'est pas possible de conclure, et en attendant, la PE (thyroïdienne ou non) ne peut être écartée d'un revers de main** (d'autant plus que le mépanipyrim fait partie d'un ensemble de pesticides qui ont montré in vitro des effets inhibiteurs du NIS, [Evaluation of potential sodium-iodide symporter (NIS) inhibitors using a secondary Fischer rat thyroid follicular cell (FRTL-5) radioactive iodide uptake (RAIU) assay. AR Buckalew, J Wang]). Cf fiche de synthèse en annexe 3.

Autre exemple : lorsqu'en 2015 l'industriel fournit pour le RAR du Spinosad une actualisation des données, il se contente de reprendre les données antérieures des années 90 montrant pourtant des éléments pouvant évoquer une perturbation thyroïdienne. Et conclut sur une étude de reprotoxicité non conçue pour examiner la perturbation thyroïdienne, que celle-ci n'existe pas. Au passage on cherchera en vain les dosages d'HT sur d'autres sujets que les adultes de seconde génération. Il conclut ainsi sans qu'aucune nouvelle étude ne lui ait été demandée.

La façon dont les différents effets et mécanismes d'action ont été investigués dans les dossiers est évaluée dans le tableau de synthèse ci-dessous.

La recherche de troubles du neuro-développement n'est jamais réalisée selon la TG 443 (adoptée en 2018), dernière version de la guideline concernant la toxicité pour la reproduction, et qui comprend des essais de neurotoxicité pour le développement. Il s'agit en effet d'une conséquence potentielle d'une perturbation des HT pendant la gestation. La TG 426, plus ancienne (2007) comporte une évaluation des anomalies neurologiques et comportementales et n'a été réalisée que pour le Ziram.

*CAG : cumulative assessment group. Un groupe de travail de l'EFSA a publié en 2013 un rapport afin d'appréhender les substances ayant le même effet sur la thyroïde. Sur les 287 pesticides alors étudiés, 101 affectaient la signalisation à un niveau ou à un autre [3]. Il a ensuite été actualisé en 2019 [7].

2A ANALYSE DES GUIDELINE UTILISÉES

→ **Les dosages d'HT et de TSH sont rares** : pourtant obligatoires selon le test guideline TG 408 mis à jour en 2018, et quand ils sont optionnels (TG 407) ils ne sont jamais réalisés. On en retrouve dans les dossiers du Fenbuconazole (une étude citée non publiée), du Ziram (étude de long terme chez le rat), du Pyriméthanil . Aucun de ces RAR ne comporte de dosage hormonal pendant la gestation (obligatoire pour les mères selon la TG 414).

Substances	Cyprodinil	Fenbuconazole	Mepanipyrim	Pyrimethanil	Ziram	Spinosad
Années de publication des RAR	2018	2009	2016	2018	2018	2017
EXIGENCES RÉGLEMENTAIRES CONCERNANT LA RECHERCHE D'EFFETS SPÉCIFIQUES						
Neurodev sur 1 ou 2 générations TG 443 (2018) TG 426 (2007)	Non réalisées	Non réalisées	Non réalisées	Non réalisées	TG 426	Non réalisées
Toxicité aigue et sub-aigue **selon TG 407 ou 408 avec dosages HT**	Réalisées sans dosage HT (407 dosages HT optionnels ; 408 actualisée, 2018 : obligatoire)	Réalisées sans dosage HT	Non respect de TG 407 (révisée en 2008 imposant histopatho thyr)	Sans dosage HT	Etudes réalisées hors guideline	Etudes réalisées sans dosage HT
Selon TG 414 actualisée (2018) **Prenatal toxicité devpmt**	TG 414 mais non actualisée (pas de dosages HT chez les mères)	Non réalisée selon critères 2018 HT = 0	Non réalisée selon critères 2018 (études de 1989, 1990) HT = 0	Non réalisée selon critères 2018	TG 414 non actualisée (pas de dosages HT chez les mères)	Non réalisées selon critères 2018
Chronic tox/carcinogénicité TG 451-453 (2018)	Pas selon 2018	Pas selon 2018	Selon TG 453 (version 1981), 451 (1981)		Non conforme TG 453 selon le RAR	« partiellement » conforme TG 451
De métamorphose sur non mammifères TG 231 et 241	Non réalisées	Non réalisées	Non réalisées	Non réalisées	Non réalisées	Non réalisées
MÉCANISME D'ACTION ÉVOQUÉ						
Mécanisme d'action évoqué	Induction hépatique jugé non pertinent chez l'homme	Induction hépatique (d'après étude hors TG) non pertinent	aucun	Induction hépatique Jugé non pertinent	Pour le RAR : aucun CAG 2019 : inhibition de la TPO	Phospholipidose présumée
DONNÉES CAG EFSA * ET LITTÉRATURE INTERNATIONALE						
Effet spécifique/mode d'action CAG 2013*	Oui / ?	Oui / ?	Oui / ?	Oui / ?	Oui / ?	Oui / ?
Etude complémentaires post 2013**	Non	Non	Non	Oui	Non	Non
Apport littérature internationale pour identification du KC	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Non
KC La Merill suspecté	KC 9 et KC 6	KC 9	KC 6 ?	KC 9	KC 6 ?	?
Test OCDE validé et disponible pour identification du KC	Non	Non	Non	Non	Non	?

2B ANALYSE QUALITATIVE DU CONTENU DES RARS AU REGARD DES CONNAISSANCES SCIENTIFIQUES ACTUELLES

L'écart, pour ne pas dire plus, entre le contenu des RAR et les données retrouvées dans la littérature internationale porte moins sur le nombre d'études non prises en compte, que sur la méthodologie permettant de rechercher les effets PE.

1) Les substances dont nous parlons n'ont pas motivé beaucoup de projets de recherche portant sur chacune d'elles. Il faut donc aussi les appréhender à travers l'approche par screening d'effets moléculaires (ex. fiche Fenbuconazole sur l'expression génique) réalisée par des scientifiques ou par des projets tels que ToxCast*. Ces données, citées parfois par les RAR dans les revues de la littérature, doivent être croisées avec les résultats des études in vivo et/ou épidémiologiques, mais il faut reconnaître qu'un certain flou existe dans le poids accordé aux unes et aux autres. La philosophie de la recherche de la preuve absolue, semble se heurter à la complexité du vivant….

2) La revue systématique de la littérature est une approche valide et acceptée pour chercher des arguments en faveur d'un effet PE. Celle-ci n'a été faite de façon exhaustive dans aucun des 6 dossiers RAR. Sauf dans le cas du Spinosad, mais la recherche n'a pas été contributive au vu du peu de données publiées. La prise en compte de la littérature scientifique doit aussi inclure des approches transversales comme celle de La Merill [8], proposant une synthèse des caractères clés identifiés à ce jour, qui permettent donc de caractériser les PE. Cette proposition, qui s'appuie sur une démarche déjà mise en œuvre pour la recherche des effets cancérigènes, a l'avantage d'éviter la recherche de la preuve de l'existence d'un seul et unique mécanisme expliquant l'effet observé.
Si l'on prend l'exemple du Ziram, analysé par le CAG 2019 de l'EFSA en tenant compte du RAR mais aussi de données publiées dans la littérature scientifique**, il fait partie du groupe de pesticides pour lesquels le niveau de preuve de potentiels effets hypothyroïdiens est le plus fort. Alors que pour le RAR 2018 les effets thyroïdiens ne sont pas retenus.**
Pour d'autres substances un mécanisme d'action est évoqué : il s'agit de l'induction d'enzymes hépatiques intervenant dans l'élimination des HT, donc susceptible d'entrainer une baisse des HT. Nous allons y revenir, **mais ce mécanisme est écarté dans les RAR car il serait non pertinent chez l'homme**, mais considéré comme un mécanisme clé dans la synthèse de La Merill !

3) De plus comme l'a fait remarquer l'Endocrine Society [1] ces tests OCDE ne sont pas conçus pour mettre en évidence des effets à faible dose et des relations dose-réponse non- monotones (NMDR). Or il s'agit de caractéristiques connues des PE : l'action hormonale se déroulant dans le domaine des nano-moles, la recherche d'effet PE ne peut se passer de l'étude des faibles doses (qui nécessitent sans doute aussi plus d'animaux par groupe). De même si les NMDR ne sont pas constantes leur élimination nécessite, toujours selon l'ES, 5 groupes de doses. Or chacune des TG citées comporte seulement 3 groupes de doses.

4) Enfin, la question des périodes de susceptibilité, comme la gestation par exemple, pendant lesquelles pourrait survenir telle ou telle modification hormonale est majeure en raison des effets potentiels sur le neurodéveloppement. Celles-ci **ne sont pas prises en considération.**

Ceux qui, à raison, pensent que la critique est facile, devraient quand même méditer cette phrase « *pour un certain nombre de substances actives, la qualité du dossier toxicologique n'est pas conforme aux normes en vigueur et entraîne une source d'incertitude* »(EFSA CAG 2019 p 16) [7] . Si c'est l'EFSA qui le dit...

*ToxCast : Il s'agit d'un programme de l'U.S. Environmental Protection Agency, dont le but est de sélectionner et en classer par ordre de priorité les produits chimiques en fonction de leur toxicité potentielle pour l'homme, à l'aide de tests in vitro et d'approches in silico.

3

il existe un fossé entre les objectifs affichés et les tests disponibles validés.

4 substances (Cyprodinil, Pyrimethanil, Fenbuconazole, voire Ziram) présentent un mécanisme d'action suspecté du même type. L'induction enzymatique, c'est à dire l'augmentation de la synthèse de certaines enzymes hépatiques intervenant dans le processus d'élimination des HT (Pour plus de détails voir https://alerte-medecins-pesticides.fr/ressources/dossier-pe/) . Indiscutable chez le rat, un certain nombre de caractéristiques empêchent de retenir ce mécanisme chez l'homme : les enzymes de phase 2 induites bien que relativement proches, diffèrent entre l'homme et le rat ; le réservoir d'hormones thyroïdiennes est beaucoup plus important chez l'homme ; la demi-vie des hormones circulantes est bien plus courte chez le rat, du fait de l'absence de protéine de transport (TBG). De ce fait, les variations de synthèse ou d'excrétion des hormones thyroïdiennes se traduisent plus vite par une variation des concentrations circulantes. Ces données expliquent pourquoi l'observation de tumeurs thyroïdiennes chez le rat n'est pas extrapolable telle quelle à l'homme. Cependant nous ne devons pas considérer la seule pathologie tumorale mais prendre également en considération le risque de perturbations subtiles des taux hormonaux pendant la grossesse, car des données sont disponibles chez l'homme [9].
C'est bien ce que disait Crofton, de l'US Environmental Protection Agency dans sa revue des mécanismes de perturbation thyroïdienne [10] en 2008 :

« Il est largement reconnu que ce mode d'action chez les rongeurs, qui entraîne des tumeurs thyroïdiennes, n'est pas pertinent pour l'homme en raison de la sensibilité moindre de l'axe hypophyse-thyroïde humain. En revanche, un grand nombre de recherches menées chez l'animal et chez l'homme documentent les conséquences permanentes et définitivement néfastes de la perturbation de la fonction thyroïdienne au cours du développement. ***Même une perturbation transitoire de l'homéostasie thyroïdienne normale entraînera des résultats désastreux, en particulier dans le système nerveux en développement.*** *Il est très important de noter que les effets des CDT (Thyroid disrupting chemicals) dans l'organisme en développement sont indépendants de la TSH et résultent plutôt d'une diminution des niveaux tissulaires de T4 et de T3 , et peuvent se produire par des modes d'action qui sont probablement pertinents pour les humains* ».
Un consensus des plus grands spécialistes mondiaux de la question des PE (La Merill, Vandenberg, Kortenkamp, Zoeller..) a retenu « l'altération du métabolisme des hormones ou de leur détoxification » comme un des dix mécanismes clés permettant d'affirmer qu'il existe une perturbation endocrinienne (KC 9). **Or dans cette même revue il est indiqué qu'il n'existe pas de test standardisé, validé, permettant de la mettre en évidence.**
Pas plus pour la « modification de la synthèse hormonale », KC 6 de La Merill, évoqué pour 3 substances de notre étude.

CONCLUSION

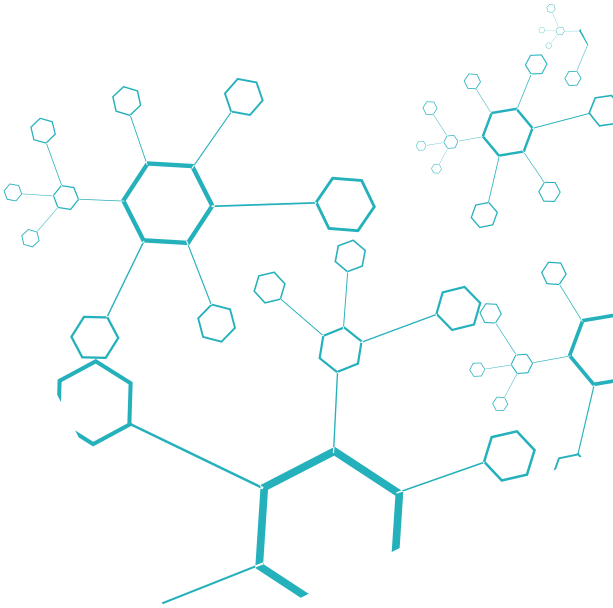
UNE RÉGLEMENTATION FAITE POUR LAISSER LES SUBSTANCES ACTIVES PE SUR LE MARCHÉ ?

Si on considère les données concernant ces 6 SA contenues dans les RAR, **le règlement 2018/605 sur l'identification des perturbateurs endocriniens dans les substances actives pesticides est inopérant.** Et la conséquence est que, faute d'être correctement identifiées, **des substances comme celles que nous avons étudiées, vont continuer à contaminer l'alimentation et l'environnement.** On vient de le voir **ces RAR sont faits de données anciennes, ne correspondant plus aux exigences actuelles,** sans qu'aucune mise à jour ne soit exigée:

- Les tests recommandés, indispensables pour mettre en œuvre le règlement adopté, n'existent pas.
- La prise en compte des particularités des PE (possibilité d'effets des faibles doses et/ou de relation dose-réponse non monotone) n'apparait nulle part.
- Enfin, et cela dénote, une incompréhension totale de la menace que font courir les perturbateurs thyroïdiens sur le neurodéveloppement des fœtus : comment peut-on se passer d'études portant sur le neuro-développement pour évaluer la perturbation de l'axe thyroïdien ?

Le rapport Demeneix-Slama [11] rédigé à la demande du Parlement européen avait déjà fortement souligné la question des insuffisances de la réglementation actuelle. Or la France s'est dotée d'une deuxième stratégie sur les perturbateurs endocriniens (SNPE2) en décembre 2019 [12], c'est-à-dire d'un cadre politique général à leur égard. La priorité affichée est de réduire l'exposition de la population notamment par voie alimentaire, et d' « *éviter qu'une majorité de substances restent inclassables quant à leur caractère de perturbateur endocrinien* »[13].

Cet engagement bienvenu doit maintenant être défendu dans le cadre européen, là où se prennent les décisions d'accès au marché des substances à la base des formulations de pesticides.
Ces dossiers de réhomologation nous font prendre conscience de la façon dont se poursuit la contamination de notre alimentation par des PE.



DEMANDES

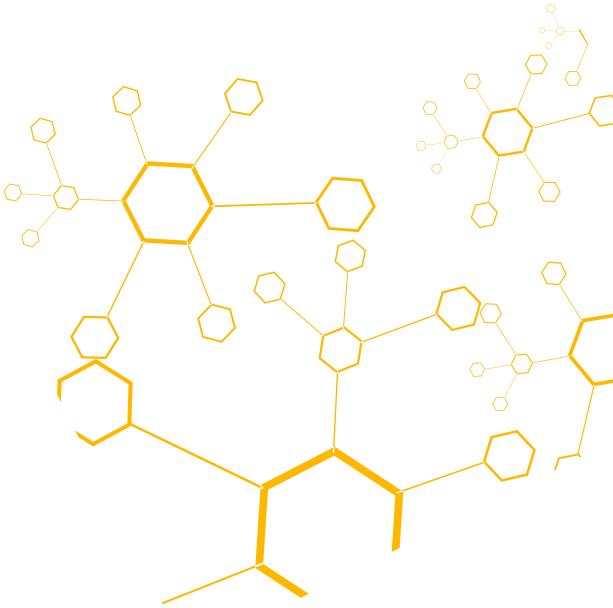
LA FRANCE DOIT NOTAMMMENT S'OPPOSER À LA RÉHOMOLOGATION DE CES SUBTANCES.

Nous proposons que l'Etat français utilise son vote lors des prochains Scopaff pour aboutir à une meilleure protection de la population.

Concernant le renouvellement d'autorisation de ces 6 substances **nous demandons que l'Etat français mette la question des PE suspectés au centre des discussions:**

1. **C'est à dire qu'il vote contre la réhomologation de ces substances** lors du Scopaff devant intervenir dans les semaines à venir, parce que les éléments ne sont pas réunis pour un examen sérieux de leur caractère perturbateur thyroïdien. Son vote doit être rendu public.
2. **Qu'il utilise cette arène pour exiger qu'une définition des PE suspectés soit adoptée.** D'un point de vue scientifique (selon le niveau de preuve) mais aussi pour tenir compte de la réalité : les dossiers sont incomplets, par manque d'exigences et par manque de tests validés. La réglementation actuelle ne doit pas se contenter de laisser sur le marché des substances faute des preuves qu'elle n'a pas exigées !
3. Concernant les tests, **la France doit exiger que chaque dossier comporte un test portant sur le neuro-développement selon les dernières guidelines et que l'Europe engage urgemment un processus de validation de nouveaux tests.** Il s'agit d'une priorité absolue car le processus actuel de validation des lignes directrices des tests par l'OCDE est trop long, souvent de l'ordre de dix ans. A cet égard la plateforme PEPPER est intéressante mais il y a lieu d'orienter ses travaux selon les manques constatés en matière de tests validés pour les PE.

La révision de la réglementation européenne sur les pesticides fournit l'occasion de mettre en œuvre ces changements indispensables , car derrière ces questions apparemment techniques se cachent de vrais enjeux de politique sanitaire.



RÉFÉRENCES

[1]https://www.endocrine.org/-/media/endocrine/files/advocacy/society-letters/2017/061517-joint-letter-to-eu.pdf
[2] Bruno TOUSSAINT, rédacteur en chef de la Revue Prescrire, cité dans Le Monde Diplomatique, Une médecine sous influence, Nov 2020.
[3]https://www.efsa.europa.eu/fr/applications/pesticides
[4] EFSA, Scientific Opinion on the identification of pesticides to be included in cumulative assessment groups on the basis of their toxicological profile1, in EFSA Journal 2013;11(7):3293. 2013.
[5] https://www.anses.fr/fr/content/exposition-de-la-population-générale-aux-pesticides
[6] Anses, Etude de l'alimentation totale (EAT) et Etude de l'alimentation totale infantile (EATi) : cf partie méthodologie
[7] EFSA (European Food Safety Authority), Crivellente F, Hart A, Hernandez-Jerez AF, Hougaard Bennekou S, Pedersen R, Terron A, Wolterink G and Mohimont L, 2019. Scientific report on the establishment of cumulative assessment groups of pesticides for their effects on the thyroid. EFSA Journal 2019;17(9):5801, 50 pp. https://doi.org/10.2903/j.efsa.2019.5801
[8] La Merill, Laura N. Vandenberg, Martyn T. Smith, William Goodson,
Patience Browne, Heather B. Patisaul, Kathryn Z. Guyton, Andreas Kortenkamp,
Vincent J. Cogliano, Tracey J. Woodruff, Linda Rieswijk, Hideko Sone, Kenneth S. Korach, Andrea C. Gore, Lauren Zeise and R. Thomas Zoeller.Consensus on the key characteristics of endocrine- disrupting chemicals as a basis for hazard identification. Nature Reviews/Endocrinology, 2020
[9] Korevaar et al, Association of maternal thyroid function during early pregnancy with offspring IQ and brain morphology in childhood: a population-based prospective cohort study. The Lancet, Diabetes-Endocrinology, 2015
[10] Kevin M. Crofton, Thyroid disrupting chemicals: mechanisms and mixtures. International Journal of andrology, 2008. *PhD, Neurotoxicology Division, MD-B105-05, National Health and Environmental Effects Research Laboratory, US Environmental Protection Agency.
[11] Barbara Demeneix B, Rémi Slama. Endocrine disruptors : from scientific evidence tu human health protection. Policy Department for Citizens' Rights and Constitutional Affairs. Directorate General for Internal Policies of the Union PE 608.866 - March 201
[12]https://www.ecologie.gouv.fr/sites/default/files/SNPE%202%20-%20Document%20de%20r%C3%A9f%C3%A9rence.pdf
[13] https://www.ecologie.gouv.fr/strategie-nationale-sur-perturbateurs-endocriniens

ANNEXES

METHODOLOGIE

1) le choix des molécules :

2) notre grille d'analyse :

SYNTHÈSES PAR MOLÉCULE.

CYPRODINIL
FENBUCONAZOLE
MÉPANIPYRIM
PYRIMETHANIL
ZIRAM
SPINOSAD

ANNEXE 1 MÉTHODOLOGIE

1) le choix des molécules :

En 2013, l'EFSA a publié un rapport montrant que sur les 287 pesticides actuellement commercialisés, 103 affectaient la signalisation thyroïdienne à un niveau ou à un autre[1].

Nous avons recherché si certaines de ces 103 substances étaient retrouvées dans l'alimentation française selon les études EATi [2] et EAT2 réalisées par l'Anses [3] : nous en avons mis en évidence 24.

Parmi celles-ci 13 doivent être re-homologées entre avril et juillet 2021 [4]. Ce sont les 13 dossiers de re-homologation les concernant que nous avons passé au crible pour répondre à la question : comment ont été évalués les effets perturbateurs endocriniens portant sur le seul axe thyroïdien ?

2) Notre grille d'analyse : Elle se propose de répondre à plusieurs questions.

COMMENT A ÉTÉ ÉVALUÉE LA PERTURBATION THYROÏDIENNE?

Nous avons sélectionné les documents auxquels nous pouvions avoir accès : les RAR de l'EFSA soumis à consultation publique. Les documents produits après ce rapport (informations supplémentaires demandées à l'EMR, mise à jour du rapport) ne sont pas rendus publics.
Nous avons recueilli dans ces documents les données permettant d'apprécier si des effets spécifiques , portant sur l'axe thyroïdien, avaient été mis en évidence ou recherchés. Nous avons examiné selon quels test guide line (TG) ces études avaient été réalisées. Et particulièrement si les exigences portant sur la recherche des effets PE avaient été prises en compte (par le biais des TG actualisées, et par les tests portant sur la recherche de troubles du neuro-développement et de la croissance).Enfin si la méthodologie utilisée permettait d'étudier les effets des faibles doses (doses testées, effectifs d'animaux pour l'étude des faibles doses….)
De plus nous avons également vérifié si les données portant sur les substances identifiées comme pouvant entraîner une hypothyroïdie en 2013 par le CAG de l'EFSA, avaient conduit à des investigations supplémentaires.

Pour l'appréciation du mode d'action endocrinien, nous proposons de faire référence au consensus [5] proposé par LA Merrill et ses co-auteurs. Ils ont en effet mis en évidence 10 caractéristiques clés (Kcs) permettant de définir une perturbation endocrinienne à partir des connaissances actuelles sur l'action des hormones et sur les effets des perturbateurs endocriniens (PE). Les auteurs proposent que ces Kcs puissent être utilisées pour identifier les PE,en les associant aux données phénotypiques provenant d'études épidémiologiques et animales. Issue d'un consensus d'experts, cette méthode nous permet de nous référer à des données scientifiquement validées et évolutives, et pourrait permettre d'avancer dans l'appréciation de la causalité ou de la plausibilité du lien entre les effets endocriniens et les effets indésirables observés. Elle nous permet aussi de rester extrêmement factuels. Les « National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine (USA) » recommandent d'ailleurs que le modèle des caractéristiques clé puisse être développé au-delà des carcinogènes [6].

ANNEXE 1 MÉTHODOLOGIE

COMMENT EST APPRÉCIÉ DANS LES RAR LE LIEN ENTRE L'EFFET ENDOCRINIEN OBSERVÉ (OU LE KC SI NOUS EN AVONS IDENTIFIÉ UN) ET LES EFFETS INDÉSIRABLES MIS EN ÉVIDENCE, PAR L'INDUSTRIEL PUIS L'EMR ?

Pour La Merrill et ses co-auteurs l'identification d'un KC (avec un niveau de preuve fort moyen ou faible) suffit à caractériser une substance chimique comme PE. Pour le règlement européen modifié en 2018, l'effet indésirable doit être la conséquence du mode d'action endocrinien. Le guide 2918 d'identification des PE par l'EFSA et l'ECHA adopte une position plus réaliste et parle d'un lien « biologiquement plausible » entre l'effet indésirable et l'activité endocrinienne. Nous examinerons les arguments retenus pour écarter ou retenir la plausibilité de ce lien.

POUR ÉVALUER LA POSSIBILITÉ D'UNE PERTURBATION THYROÏDIENNE (PT), LES MOYENS MOBILISÉS (ÉTUDES FOURNIES PAR LES INDUSTRIELS, EXIGENCES DU RÉGULATEUR EN TERME DE TESTS VALIDÉS, PRISE EN COMPTE DE LA LITTÉRATURE SCIENTIFIQUE) PERMETTENT-ILS UNE APPRÉCIATION SATISFAISANTE ?

AU FINAL LE CARACTÈRE PE THYROÏDIEN PEUT-IL ÊTRE AFFIRMÉ OU ÉCARTÉ, OU AU CONTRAIRE UN DOUTE SUBSISTE-T-IL EN RAISON D'ÉTUDES MANQUANTES, EN RAISON DE L'ABSENCE DE TESTS DISPONIBLES ET VALIDÉS OU EN RAISON DE LA NON PRISE EN COMPTE DE DONNÉES DE LA LITTÉRATURE.

RÉFÉRENCES - ANNEXE MÉTHODOLOGIE

[1] EFSA, Scientific Opinion on the identification of pesticides to be included in cumulative assessment groups on the basis of their toxicological profile. 2013
[2] https://www.anses.fr/fr/content/etude-de-l%E2%80%99alimentation-totale-infantile
[3] https://www.anses.fr/fr/content/etude-de-l%E2%80%99alimentation-totale-eat-2-l%E2%80%99anses-met-%C3%A0-disposition-les-donn%C3%A9es-de-son-analyse
[4] https://alerte-medecins-pesticides.fr/ressources/dossier-pe/
[5] La Merrill, M.A., Vandenberg, L.N., Smith, M.T. et al. Consensus on the key characteristics of endocrine-disrupting chemicals as a basis for hazard identification. Nat Rev Endocrinol 16, 45–57 (2020). https://doi.org/10.1038/s41574-019-0273-8
[6] The National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. Using 21st Century Science to Improve Risk-Related Evaluations (The National Academies Press, 2017).
[7] ECHA, EFSA, et al., Guidance for the identification of endocrine disruptors in the context of regulations (EU) No 528/2012 and (EC) 1107/2009. EFSA Journal, 2018. 16(6): p. 1-135.

ANNEXE 2
SYNTHÈSES PAR MOLÉCULE

SYNTHÈSE CYPRODINIL CONCERNANT LES EFFETS THYROÏDIENS

AUCUNE ÉTUDE PORTANT SUR LA POSSIBILITÉ D'EFFETS DÉLÉTÈRES POST 2013

Elles datent toutes des années 90…Pour rappel le CAG EFSA 2013 et le CAG 2019 ont retenu comme effet spécifique une hypertrophie des cellules folliculaires, à partir d'une étude de 90 jours chez le rat de 1997 (issue du DAR 2004. Le mécanisme d'action supposé est une induction des enzymes hépatiques selon Waechter, 2010. Ces études ne sont pas consultables.

AUCUNE ÉTUDE SUPPLÉMENTAIRE NE SEMBLE AVOIR ÉTÉ EXIGÉE.

Ni test portant sur le neurodéveloppement pour lequel existe pourtant une ligne directrice (TG 443), ni test portant sur l'effet sur la croissance tel que réalisé sur les amphibiens (selon TG 231 et 241).Ils auraient pourtant permis de donner des arguments en faveur ou non d'effets en rapport avec une perturbation des HT pendant le développement embryonnaire ou la croissance.

CONCERNANT L'APPRÉCIATION DU MODE D'ACTION ENDOCRINIEN :

- à partir de la littérature citée le KC 9 selon La Merill peut être évoqué : Cette caractéristique clé correspond à l'altération du métabolisme des hormones ou de leur détoxification. Ce qui peut conduire en cas d'induction des enzymes permettant l'élimination des hormones thyroïdiennes, comme c'est le cas ici, à une hypothyroïdie, en tous cas chez le rat. (Barter and Klaassen 1994; Hood et al. 2003; Yu et al. 2009; Zhou et al. 2002). Problème : selon La Meril (2020) aucun test concernant le K9 ne semble validé par les agences.
- dans le RAR les éléments en faveur de ce KC sont retrouvés dans la littérature citée : on retrouve une référence plutôt ancienne au programme américain Toxcast de priorisation des substances chimiques potentiellement PE. En 2010, ces données ne retenaient pas le Cyprodinil comme un PE, mais une autre (United States Environmental Protection Agency's ToxCastTM programme, Rotroff et al 2010) demontre que le cyprodinil est capable d'interférer avec l' expression de UGT1A1, le gene codant pour l' UDPGT, in vitro (principale enzyme intervenant dans la métabolisation des hormones thyroïdiennes).

Enfin des études plus récentes déjà citées identifient le Cyprodinil comme agoniste du récepteur AhR [Medjakovic S, 2014], l'étude de Go RE and Choi KC, (2014) montrant l'augmentation de l'expression du gène CYP1A1 ; Fang 2013 (AhR induction)].

MAIS QUELLE CONCLUSION EN SONT TIRÉES CONCERNANT LA POSSIBILITÉ D'UN EFFET PE ? :

L'industriel relève que lors d'études in vivo des effets à type d'augmentation du poids de la thyroïde associés à des modification histopathologiques de la thyroïde dans les deux sexes ont été mis en évidence. Ces perturbations ont été associées à une augmentation du poids du Foie, souvent conjuquée à une hypertrophie des cellules hépatiques (Table B.6.8.3.3-2 vol 8). Ces perturbations à la suite d'une exposition à un composé induisant l'UDGPT, sont donc révélatrices d'une stimulation de l'axe hypophyso-thyroïdien. Pour l'industriel il s'agit d'une simple réponse adaptative qui se produit en raison de l'induction hépatique en réponse à un xénobiotique, entrainant une augmentation du poids du foie et des niveaux accrus des enzymes de détoxication de phases I (CYP 450) et II (dont UDPGT). Si cette activité hépatique majore bien l'élimination des HT, la rétroaction sur la TSH stimulera ensuite la thyroïde en compensation. L'absence d'effet sur les thyroïdes observé dans une étude de 24 mois sur la cancérogénicité et la toxicité chronique chez le rat (, 1994b), démontre pour l'industriel que tous les effets observés dans des études à court terme sont adaptatifs.
L'EMR : considère " que les niveaux d'hormones thyroïdiennes n'ont été mesurés dans aucune étude réglementaire de toxicité avec le cyprodinil" ce qui aurait pu documenter la possibilité d'une hypothyroïdie. En outre, **"bien que les données de ToxCast aient eu tendance à montrer que le cyprodinil est capable de réguler à la hausse l'expression du gène codant pour l'UDPGT (UGT1A1) in vitro, aucune étude spécifique sur le cyprodinil n'a été fournie par le demandeur ". Lui en a-t-on demandé ?**

SYNTHÈSE CYPRODINIL CONCERNANT LES EFFETS THYROÏDIENS

(Suites)

De plus il faut rappeler que l'EFSA (Appendix A of EFSA and ECHA (2018) Endocrine Disruptor Guidance) précise : « "In the absence of substance-specific data wich provide proof of the contrary, **humans and rodents are considered to be equally sensitive to thyroïde disruption** (including case where liver enzyme induction is responsible for increased thyroid hormone clearance)."

L'Etat rapporteur note par ailleurs que « ***des données supplémentaires selon le cadre conceptuel de l'OCDE seraient utiles pour clarifier le potentiel d'activité endocrinienne du cyprodinil en ce qui concerne le paramètre thyroïdien ».***

Une façon de reconnaitre que le "potentiel d'activité endocrinienne" ne peut être écarté ? En d'autres termes le Cyprodinil est suspecté d'avoir des effets PE mais ceux-ci n'ont pas été recherchés. A nos yeux l'argument selon lequel il s'agit d'effets adaptatifs en raison de l'absence d'effet cancéro à long terme chez le rat, ne tient pas. Car on peut redouter des phénomènes mêmes transitoires d'hypothyroïdie, par exemple pendant la grossesse, dont les conséquences sur le développement du foetus sont majeures. Mais elles n'ont pas été recherchées.

DES DONNÉES SCIENTIFIQUES PUBLIÉES ONT-ELLES ÉTÉ IGNORÉES ?

En fait assez peu car nous ne sommes pas en présence de molécules "vedettes" ayant focalisé la recherche. Cependant ces deux études soulèvent des questions majeures, l'impact potentiel des doses usuelles retrouvées dans l'alimentation française et la possibilité d'un autre KC :

- De Sousa, 2014, A Concentration Addition Model to Assess Activation of the Pregnane X Receptor (PXR) by Pesticide Mixtures Found in the French Diet. Pour les auteurs : "Cette étude démontre que des mélanges de pesticides retrouvés dans l'alimentation française agissent principalement de manière additive en tant qu'agonistes du récepteur hPXR. Cette activation peut représenter un facteur de risque contribuant aux troubles du système endocrinien chez l'homme". Le Cyprodinil s'est révélé être l'un des plus puissants activateur du hPXR.
- Wang identifie en 2018 le Cyprodinil comme un inhibiteur du sodium/iodide symporter (NIS) et le range même dans le "top 15" des inhibiteurs. *High-Throughput Screening and Quantitative Chemical Ranking for Sodium Iodide Symporter (NIS) Inhibitors in ToxCast Phase I Chemical Library, Mai 2018, Jun Wang et al.*

Or cela correspond à un autre caractéristique clé (KC) selon La Merill : la KC 6, Modification de la synthèse hormonale, très spécifique de la perturbation endocrinienne thyroïdienne.

DES DONNÉES RÉCENTES, QUI N'ONT PU ÊTRE PRISES EN COMPTE MONTRENT QU'IL EST POSSIBLE ET SOUHAITABLE, D'EXAMINER L'IMPACT SUR LE NEURO-DÉVELOPPEMENT (ICI SOUS L'ANGLE DES MODIFICATIONS HISTOPATHOLOGIQUES) :

- Ahmed Nasri, Audrey J. Valverde, Daniel B. Roche, Catherine Desrumaux, Philippe Clair, Hamouda Beyrem, Laurent Chaloin, Alain Ghysen and Véronique Perrier. Neurotoxicity of a Biopesticide Analog on Zebrafish Larvae at Nanomolar Concentrations, Int J Mol Sci, déc 2019.

L'intérêt de cette étude est de montrer que le cocktail Cyprodinil et A 6 (un insecticide potentiel dérivé du pesticide naturel - terthienyl -, une molécule isolée des racines du souci commun) diminue la survie des larves et affectent les neurones centraux à des concentrations micromolaires.

- Dans l'étude " Prenatal exposure to low doses of fungicides corrupts neurogenesis in neonates, Wang et al, Environmental Research, février 2021", les chercheurs ont exposé des souris durant la gestation au cyprodinil, mepanipyrim et pyrimethanil , seuls puis en mélange pour savoir si l'exposition de souris à la dose maximale tolérée dans l'eau de boisson en Europe (0,1 µg/l) pouvait avoir un impact sur la neurogénèse. Les résultats ont montré que l'exposition gestationnelle à chacun de ces fongicides a perturbé la neurogenèse.

Cette étude montre l'impact potentiel sur le neurodéveloppement de résidus de pesticides de la famille des anilinopyrimidines et l'importance de la période prénatale, grande oubliée de l'évaluation. Le mécanisme neurotoxique mis en évidence n'exclut pas en soi qu'une perturbation thyroïdienne puisse être aussi en cause. Elle est à rapprocher de l'étude de Coleman (2012) citée dans le RAR dans laquelle le Cyprodinil (mais aussi le Pyrimethanil) ont montré une perturbation du métabolisme métabolisme énergétique (réductions significatives de l'ATP cellulaire), à des concentrations qui étaient plus de dix fois inférieures à celles qui entravaient de manière significative la viabilité cellulaire . Ce qui souligne une fois de plus la nécessité d'investiguer la possibilité de troubles de la neurogénèse.

SYNTHÈSE FENBUCONAZOLE CONCERNANT LES EFFETS THYROÏDIENS
RAR 2006-2009

AUCUNE ÉTUDE PORTANT SUR LA POSSIBILITÉ D'EFFETS DÉLÉTÈRES POST 2013

Elles datent toutes des années 90. Pour rappel le CAG EFSA 2013-2019 a retenu comme effet spécifique une hypertrophie des cellules folliculaires et le constat d'adénome des cellules-C. A partir d'études chez le rat, issues du DAR (draft assesment report) 2005 , EFSA (2010) 13-week rat and 2- year rat study (cf grille d'analyse).

AUCUNE ÉTUDE SUPPLÉMENTAIRE NE SEMBLE AVOIR ÉTÉ EXIGÉE

ce RAR est cependant très ancien. Il serait donc d'autant plus choquant qu'aucune étude complémentaire n'ait été demandée. Portant sur le neurodéveloppement pour lequel existe une ligne directrice (TG 443), ou portant sur l'effet sur la croissance tel que réalisé sur les amphibiens (selon TG 231 et 241).

CONCERNANT L'APPRÉCIATION DU MODE D'ACTION ENDOCRINIEN :

- dans le RAR les perturbations de TSH, T3 et T4 sont reconnues et attribuées à une induction enzymatique. Mais les conséquences, même transitoires par ex pendant la grossesse ne sont pas évaluées.
- Selon les données de la littérature le KC 9 de La Merill peut être évoqué. Ce RAR est cependant trop ancien pour comporter une évaluation de la perturbation thyroïdienne qui n'est pas discutée par l'EMR. Un mécanisme clé étant mis en évidence, des effets sur les taux hormonaux étant constatés il paraitrait inconcevable qu'une autorisation puisse être donnée sans étude portant sur le neurodéveloppement ,sans examen des données de la littérature, sans exigence de tests complémentaires

AUCUN DOCUMENT COMPLÉMENTAIRE CONCERNANT LA PERTURBATION THYROÏDIENNE DANS LA PEER REVIEW OF THE PESTICIDE RISK ASSESSMENT.

DONNÉES SCIENTIFIQUES PUBLIÉES CES 10 DERNIÈRES ANNÉES ?

1) Cette étude relativement ancienne de Hurley, 1998, n'est pas citée dans le RAR. Elle fournit pourtant des éléments intéressants pour analyser le lien entre les perturbations thyroïdiennes et l'induction enzymatique.

Parmi 24 pesticides identifiés par l'US EPA (Environmental Protection Agency Office of Pesticide Programs),comme responsable de tumeurs des cellules follicullaires thyroïdiennes chez les rongeurs, le fenbuconazole (mais aussi le pyrimethanil) semblent agir par induction du métabolisme hépatique et augmentation de l'excrétion de l'hormone thyroïdienne Le Fenbuconazole fait en effet partie des substances ayant montré des effets thyroïdiens (hypertrophie cellulaire, hyperplasie et augmentation du poids de la thyroïde) et une diminution de la T4 circulante ainsi qu'une augmentation de la TSH. Il fait également partie du groupe de substances induisant une hypertrophie hépatocellulaire, une augmentation du poids hépatique ainsi qu'une augmentation du réticulum endoplasmique dans au moins une espèce. Toutes choses en faveur d'une augmentation de l'activité enzymatique comme en atteste l'augmentation d'activité de l'UD PGT et par voie de conséquence l'augmentation de la clairance de la T4.

Hurley PM. Environ Health Perspect. 1998 Mode of carcinogenic action of pesticides inducing thyroid follicular cell tumors in rodents. Aug;106(8):437-45. doi: 10.1289/ehp.98106437

2) Cette étude de 2020 (a) ne pouvait être prise en compte par le RAR. Il s'agit d'une revue des connaissances scientifiques actuelles sur les interactions entre la classe des fungicides azolés et 3 récepteurs nucléaires CAR, PXR, and AHR in vivo et in vitro. Ont donc non seulement été vérifié la présence de preuves directes de l'existence d'une liaison ou d'une activation des récepteurs, mais aussi l'induction des gènes cibles les plus caractéristiques des récepteurs respectifs. Il est intéressant de constater que les études montrant que le Fenbuconazole est un activateur in vitro du PXR sur des cellules humaines [b] et induit les CYP mARN AHR-, CAR- and PXR-dependant sur cultures d'hepatocytes humains [c] - ce qui signifie qu'il induit la traduction des gènes dépendants de ces récepteurs, attestée par la production d'ARN – auraient au moins pour l'une d'entre elles pu être prise en compte (b). Il s'agit d'un mécanisme moléculaire initiant l'élimination des HT, renforçant la connaissance du mécanisme d'action du Fenbuconazole.

SYNTHÈSE FENBUCONAZOLE CONCERNANT LES EFFETS THYROÏDIENS

(Suites)

(a) Philip Marx-Stoelting , Constanze Knebel and Albert Braeuning, The Connection of Azole Fungicides with Xeno-Sensing Nuclear Receptors, Drug Metabolism and Hepatotoxicity, Cells 2020

(b) Lemaire, G.; Mnif,W.; Pascussi, J.M.; Pillon, A.; Rabenoelina, F.; Fenet, H.; Gomez, E.; Casellas, C.; Nicolas, J.C.; Cavailles, V.; et al. Identification of new human pregnane X receptor ligands among pesticides using a stable reporter cell system. Toxicol. Sci. 2006,

(c) Nagai, M.; Konno, Y.; Satsukawa, M.; Yamashita, S.; Yoshinari, K. Establishment of In Silico Prediction Models for CYP3A4 and CYP2B6 Induction in Human Hepatocytes by Multiple Regression Analysis Using Azole Compounds. Drug Metabol. Disp. 2016

3) L'intérêt de cette étude est qu'elle montre la capacité de modification de l'expression génétique in vitro, par un produit à faible dose, ici l'ENABLE (0.033-3.3 ppb (ng/mL), dont la substance active est le fenbuconazole.

T Mankame , R Hokanson, R Chowdhary, D Busbee. Altered gene expression in human cells induced by the agricultural chemical Enable. Toxicol Ind Health. 2004 Sep

SYNTHÈSE MÉPANIPYRIM CONCERNANT LES EFFETS THYROÏDIENS

NE FIGURE PLUS SUR LA LISTE CAG 2019 RÉALISÉE PAR L'EFSA

Pourtant en 2013 c'est en raison de carcinomes des cellules folliculaires et d'adénomes des cellules C retrouvés dans une étude de toxicité chronique et d'oncogénicité que le Mépanipyrim fut sélectionné. Outre la discordance entre le texte du RAR (Thyroid C-cell carcinoma chez les femelles) et le tableau p 136 (carcinomes des cellules folliculaires uniquement chez les mâles, sans effet dose apparent) il est surprenant que ce résultat de l'étude n'ait pas été discuté ni investigué ensuite. L'étude initiale n'est bien entendu pas consultable

DANS LE RAR : DES ÉTUDES ANCIENNES DE TOXICITÉ AIGUË, DE TOXICITÉ CHRONIQUE SUR DIFFÉRENTES ESPÈCES (CHIEN, LAPIN) NE RETROUVENT PAS D'EFFET SUR LE POIDS DE LA THYROÏDE

Chez le rat ces données ne sont pas accessibles...Depuis l'étude de toxicité aiguë réalisée en 1988, la ligne directrice OCDE 407 a été adoptée en 2008. Celle-ci impose un examen histopathologique de la thyroïde (annexe 2). Doit-on se contenter d'une étude de 1988 en 2021 ? Les études à 90j sont également anciennes (1989 à 1992) et la ligne directrice 408 n'a été adoptée qu'en 06/2018. Selon cette nouvelle ligne directrice, les dosages d'HT, de TSH , l'effet sur le poids de la thyroïde et son étude histopathologique sont obligatoires. On peut admettre que les exigences ne soient pas rétro-actives, mais dans le cadre de ce processus de rehomologation le délai entre le RAR (2016) et le vote (2021) nous paraît fort long. Cela a-t-il été motivé par une exigence d'études complémentaires ? Ou est-ce un simple effet de différentes « extensions administratives » non motivées par la recherche de précautions supplémentaires ?
Enfin le foie est bien identifié comme un organe cible (« liver is a target organ « p 166) mais malgré ce fait établi sur des études assez anciennes, le mécanisme exact n'a pas été recherché, et en particulier une potentielle induction hépatique (phénomène connu pour les anilinopyrimidines, dont fait partie le Mépanipyrim).
Globalement, sauf si des études non accessibles au public (post peer-review?) ont été demandées, les études présentées ne sont nullement spécifiques de recherche d'une perturbation de l'axe thyroïdien et correspondent à une époque où cet aspect n'était pas évoqué. On nous répondra qu'en 2016 de tels tests étaient peu répandus. Cela légitime-t-il que ce type de dossier soit admis en 2021 ?

IL EXISTE D'AUTRES POTENTIELS EFFETS PE (NE PORTANT PAS FORCÉMENT SUR L'AXE THYROÎDIEN) ÉVOQUÉS PAR LA PEER REVIEW DE 2017

Notre recherche des publications réalisées dans la littérature internationale a permis de retrouver plusieurs articles récents. Si ceux-ci ont été publiés après le RAR (2016) ils permettent de souligner le fait que si on avait exigé des recherches, on aurait peut-être trouvé….

1) Mépanipyrim est identifié comme perturbant l'action du NIS (responsable du transport des ions iodures vers l'intérieur des cellules folliculaires), mécanisme correspondant au KC 6, Modification de la synthèse hormonale, très spécifique de la perturbation endocrinienne thyroïdienne.
Rq : la technique réalisées sur cellules FRTL-5, une lignée de cellules folliculaires de thyroïde de rat qui exprime le NIS est bien connue [Cornelia Schmutzler et al., 2007] Perturbation de la fonction thyroïdienne : mise en place d'une stratégie de criblage des produits chimiques.
Thèse de doctorat UNIVERSITÉ NICE SOPHIA ANTIPOLIS, UFR SCIENCES, Constantin Dallot
Evaluation of potential sodium-iodide symporter (NIS) inhibitors using a secondary Fischer rat thyroid follicular cell (FRTL-5) radioactive iodide uptake (RAIU) assay.
Buckalew AR, Wang J, Murr AS, Deisenroth C, Stewart WM, Stoker TE, Laws SC. Arch Toxicol. 2020 Mar;94(3):873-885. doi: 10.1007/s00204-020-02664-y. Epub 2020 Feb 17. PMID: 32065294
High-throughput screening and chemotype-enrichment analysis of ToxCastphase II chemicals evaluated for human sodium-iodide symporter (NIS)inhibition
Jun Wanga, Daniel R. Hallinger, Ashley S. Murr, Angela R. Buckalew, Ryan R. Lougee,Ann M. Richard, Susan C. Laws, Tammy E. Stoker.
https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.02.024

2) Le Mépanipyrim est identifié également dans des tests intégrant des modes d'action multiples, comme perturbant le développement neurologique en cas d'exposition pré-natale

Developmental exposure to mepanipyrim induces locomotor hyperactivity in zebrafish (Danio rerio) larvae.
Shen C, Zhou Y, Tang C, He C, Zuo Z. Chemosphere. 2020 Oct;256:127106. doi: 10.1016/j.chemosphere.2020.127106. Epub 2020 May 16. PMID: 32447115
Prenatal exposure to low doses of fungicides corrupts neurogenesis in neonates.
Wang Y, Lafon PA, Salvador-Prince L, Gines AR, Trousse F, Torrent J, Prevostel C, Crozet C, Liu J, Perrier V. Environ Res. 2021 Feb 4;195:110829. doi: 10.1016/j.envres.2021.110829.

SYNTHÈSE PYRIMETHANIL CONCERNANT LES EFFETS THYROÏDIENS

(RAR 2018 intéressant car prenant en compte les critères d'identification PE de 2018…)

DES ÉTUDES SUPPLÉMENTAIRES ONT ÉTÉ EXIGÉES

Mais ni test portant sur le neurodéveloppement pour lequel existe pourtant une ligne directrice (TG 443), ni test portant sur l'effet sur la croissance tel que réalisé sur les amphibiens (selon TG 231 et 241) n'ont été réalisés. Ils auraient pourtant permis de donner des arguments en faveur ou non d'effets en rapport avec une perturbation des HT pendant le développement embryonnaire ou la croissance.
Seuls des tests OCDE TG 416 ont été faits (chez le rat, évaluation reprotoxicité sur 2 générations). Ces études étaient déjà présentes dans le RAR 2004, et datent de 1993 (cf « Appendix E ED assessment tox »)
ET SURTOUT, dans « Appendix E ED assessment Ecotox » de 2018, BASF signale en encadré qu'il faudrait évaluer l'ensemble des données de la littérature publiée sur le sujet et Toxcast, mais que cela n'est pas réalisable dans le temps imparti de 3 semaines (!!). Ils proposent donc une « sélection » de 4 études qui montrent l'absence d'effets PE du pyriméthanil…
La dernière étude date de 2001 ; aucune d'entre elle ne porte sur les mammifères.
Dans le RAR 2018, Vol 3 p238, il est demandé de nouvelles données concernant la perturbation thyroidienne suite au constat de la survenue d'adénomes (folliculaires) de la thyroide chez le rat :
L'étude la plus récente portant sur l'action hépatique et les changements histopathologiques date de 1993.
L'hypothèse du MoA secondaire médié par l'UGT hépatique pour l'induction d'adénomes des cellules folliculaires thyroïdiennes est bien établie
P258 La pertinence humaine de ce MoA peut être raisonnablement exclue sur la base des différences quantitatives des facteurs cinétiques et dynamiques entre les animaux de laboratoire et les humains liés à la fonction thyroïdienne.
Cependant, la non pertinence chez l'homme se réfère UNIQUEMENT à l'induction d'adénomes folliculaires de la thyroide par une action PE…
Il est intéressant de voir (p513) que le nouveau rapport suite aux critères PE de 2018 est anonyme.
À part mentionner l'absence de quelques effets biologiques et in vitro (études accessibles:

- pas de liaison aux récepteurs thyroidiens (2018);
- pas d'inhibition de la TPO (2016) ;
- pas d'inhibition de la DIO (2017) ;
- pas d'inhibition du NIS (2018); Recepteurs TSH, Thyr neg toxcast 2015):

On reprend exactement les données du dossier initial pour les effets in vivo, et le débat concernant l'apparition d'adénomes folliculaires

.IL MANQUE DANS LE RAR ET LES DONNÉES COMPLÉMENTAIRES RELATIVES AUX PE DES RÉFÉRENCES À AU MOINS 3 ÉTUDES PUBLIÉES.

Et cela malgré leur antériorité par rapport à la rédaction du RAR :

1.Pesticide exposure and thyroid hormones during pregnancy in the Infants' Environmental Health Study . (ISA), Emelie Rietz*, Christian H Lindh, Ana María Mora, Berna van Wendel de Joode 2016
« We measured free triiodothyronine (FT3), free thyroxine (FT4), and thyroid stimulating hormone (TSH) in serum. We also measured pesticide metabolites for pyrimethanil (OH-P). Results: Higher OH-P concentrations were associated with lower TSH [-0.1 mIU/L (-0,2, -0.01)]. »
Argument épidémiologique pour une modulation de l'axe thyroidien in vivo chez la femme enceinte vivant à proximité de plantations de bananes. Même si ces résultats isolés ne sont pas en faveur d'une hypothyroïdie chez la femme enceinte, l'ensemble des données connues doivent être prises en compte dans un dossier d'évaluation règlementaire.

2. Single and joint toxicity assessment of four currently used pesticides to zebrafish (Danio rerio) using traditional and molecular endpoints. Yanhua Wang 1, Shenggan Wu 1, Jine Chen 1, Changpeng Zhang 1, Chemosphere. 2018 Feb;192:14-23.

Argument pour l'induction de troubles du développement embryonnaire chez un vertébré par le pyriméthanyl !
Effet synergique lors d'une exposition à d'autres pesticides associés au pyriméthanil.
Des récepteurs nucléaires impliqués dans l'axe thyroidien sont en jeu.

SYNTHÈSE PYRIMETHANIL CONCERNANT LES EFFETS THYROÏDIENS

(Suites)

3. Aquat Toxicol. 2016 Mar;172:56-66. doi: 10.1016/j.aquatox.2015.12.017. Epub 2015
Effects of long-term exposure to two fungicides, pyrimethanil and tebuconazole, on survival and life history traits of Italian tree frog (Hyla intermedia). Bernabò I1, Guardia A1, Macirella R1,
L'exposition au Pyrimethanil chez la grenouille cause plus de tératogénicité à faible dose qu'à forte dose (effets observés à des doses retrouvées dans les eaux de surface). Le délai allongé jusqu'à la metamorphose finale pourrait s'expliquer selon les auteurs par une perturbation des hormones thyroidiennes.
Argument pour des troubles du développement chez l'amphibien à des doses équivalentes à une contamination environnementale, et qui pourraient s'expliquer par un effet PE thyroidien.

RATIO DES 3 CATÉGORIES D'ÉTUDES (SELON VOLUME 2 DU RAR):
1/ industrielles caviardées : 121
2/ industrielles accessibles : 67
3/ publiques : 81

CONCERNANT L'APPRÉCIATION DU MODE D'ACTION ENDOCRINIEN :

A partir de la littérature citée le KC 9 selon La Merill peut être évoqué : Cette caractéristique clé correspond à l'altération du métabolisme des hormones ou de leur détoxification. Ce qui peut conduire en cas d'induction des enzymes permettant l'élimination des hormones thyroïdiennes, comme c'est le cas ici, à une hypothyroïdie, en tous cas chez le rat. (Barter and Klaassen 1994; Hood et al. 2003; Yu et al. 2009; Zhou et al. 2002).

AU FINAL, QUELLE CONCLUSION SONT TIRÉES DU RAR CONCERNANT LA POSSIBILITÉ D'UN EFFET PE ? :

L'industriel relève (p521 vol3) que:
il a pu être démontré que le MoA pour les adénomes des cellules folliculaires thyroïdiennes induits par le pyriméthanil implique la perturbation de l'homéostasie de l'axe hypophyse-thyroïde par un mécanisme extra-thyroïdien chez le rat; spécifique à l'espèce et non endocrinien dont on considère qu'il n'est pas pertinent pour humains en raison de différences quantitatives entre les espèces.
L'EMR considère qu'une évaluation complète de la perturbation endocrinienne a été fournie par l'auteur de la notification.

Certains effets sur la thyroïde ont été observés dans les études chroniques chez le rat, mais ces effets n'ont pas été considérés comme révélateurs pour l'homme car ils étaient médiés par un mécanisme indirect.
Bien que certaines lacunes dans l'étude de la reproduction sur deux générations soient notées en ce qui concerne la PE, compte tenu de toutes les données soumises, le pyriméthanil n'a pas de propriétés de perturbation endocrinienne.

On sait donc que le Pyrimethanil est reconnu avoir des effets PE thyroidiens chez le rat. A nos yeux l'argument selon lequel il s'agit d'effets adaptatifs et non pertinents chez l'homme ne tient pas forcément lorsqu'on évoque le neurodéveloppement.
On peut redouter des phénomènes mêmes transitoires d'hypothyroïdie, par exemple pendant la grossesse, dont les conséquences sur le développement du foetus sont majeures: elles n'ont pas été recherchées.
Dans ce cas, l'état rapporteur ne peut PAS affirmer que l'évaluation a été "complete"…

SYNTHÈSE ZIRAM CONCERNANT LES EFFETS THYROÏDIENS

(RAR 2018)

AUCUNE ÉTUDE POST 2013 PORTANT SUR LA POSSIBILITÉ D'EFFETS DÉLÉTÈRES

En 2013 le Ziram est identifié comme présentant de possible effets thyroïdiens en raison de la mise en évidence d'hyperplasie des cellules C et d'une hypertrophie des cellules folliculaires, celles qui produisent les hormones thyroïdiennes (HT). Le mécanisme d'action tel qu'il est rapporté dans le CAG 2019, repose sur une étude in-vitro montrant une inhibition de 50% de l'activité de la TPO à partir de 5 µM. Reste à savoir si ce mécanisme, mais surtout ses conséquences sont retrouvées in vivo et sur quels arguments on peut ou non, extrapoler à l'homme.

Dans le RAR :
L' étude de toxicologie la plus récente date de 2009. Il ne semble donc pas que les évaluateurs aient exigé d'autres données. Il faut remarquer que la seule étude s'appuyant sur des dosages hormonaux – une étude de long terme chez le rat (1994) - montrait aussi un effet sur le taux d'HT. Enfin plusieurs études, dans 3 espèces différentes, mettent en évidence un effet sur le poids de naissance. Ce signal n'a pas non plus été pris en compte.Il était pourtant présent dans l'étude de 2009 de neurotoxicité pour le développement, associé à des troubles de l'activité locomotrice sur la génération F1. Selon le RAR cette étude est réalisée selon la TG 426 (2007) : les exigences actuelles (TG 443 adoptée en 2018) sont pourtant supérieures. Ce RAR fut adopté en 2018, visiblement sans soucis d'anticiper le règlement PE adopté la même année.

La plupart de ces études ne respectent pas les lignes directrices (même celles de l'époque). Les industriels reprochent pourtant aux études académiques d'être hors « bonnes pratiques de laboratoire »….

DANS CE DOSSIER AUCUN MODE D'ACTION ENDOCRINIEN N'EST RETENU.

Curieusement le CAG de l'EFSA (2019) arrive à une autre conclusion puisqu'il classe le Ziram dans le groupe pour lequel le niveau de preuve de potentiels effets hypothyroïdiens est le plus fort. En s'appuyant sur des effets spécifiques mis en évidence par l'industriel, et sur des données de la littérature (Marinovitch, 1997) non retenues par le RAR. Globalement, sauf si des études non accessibles au public (post peer-review?) ont été demandées, les études présentées ne sont nullement spécifiques d'une recherche d'une perturbation de l'axe thyroïdien et correspondent à une époque où cet aspect n'était pas évoqué.

On touche à deux questions de fond : si des effets portant sur la thyroïde en particulier sur sa fonction sécrétoire, sont mis en évidence, peut-on se passer d'une évaluation du neuro-développement ? Autrement dit faut-il se concentrer sur l'étude des mécanismes d'action – toujours incomplète – ou apprécier les effets les plus redoutés dans le contexte, quel que soit le mécanisme en cause ?

CONCERNANT L'APPRÉCIATION DU MODE D'ACTION ENDOCRINIEN :

Dans la famille des dithiocarbamates, le Ziram appartient au groupe des dimethyldithiocarbamates (DMDC) et n'a pas pour métabolite l'ETU (ethylène thiourée) qui est un inhibiteur reconnu de la TPO. Les DMDC ont pour métabolite le disulfure de carbone (CS2). Cela n'exclut pas pour autant de possibles effets thyroïdiens, dont attestent les données de la littérature.

Notre recherche des publications réalisées dans la littérature internationale a permis de retrouver deux pistes importantes :

* des effets carcinogènes portant sur les cellules C de la thyroïde ont été mis en évidence in vivo, chez les rats mâles dans cette étude (ce qui est à mettre en rapport avec la mise en évidence de l'hyperplasie des cellules C dans l'évaluation CAG 2019):
NTP Carcinogenesis Bioassay of Ziram (CAS No. 137-30-4) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Feed Study) National Toxicology Program

* le métabolite CS2 des DMDC dont fait partie le ZIRAM entraine des perturbations de la T4 in vivo :

- diminution de la T4 dans cette étude de : E. W. van Stee, J. Simmons, B. Cockrell. Failure of carbon disulfide and levothyroxine to modify the cardiovascular response of rabbits to a high-cholesterol diet.
- induit des perturbations enzymatiques hépatiques : induction de l' UDP glucuronosyltransferase chez le rat (enzyme majeure de la métabolisation des HT), P-450 destruction et lipid peroxidation induction

Järvisalo J, Zitting A, Vainio H, Carbon disulphide induced activation of liver UDP glucuronosyltransferase in rats pretreated with phenobarbitone. Acta Pharmacol Toxicol (Copenh). 1979

SYNTHÈSE ZIRAM CONCERNANT LES EFFETS THYROÏDIENS (Suites)

- concernant les mécanismes de cette hépatotoxicité :
Dalvi R. Mechanism of the neurotoxic and hepatotoxic effects of carbon disulfide. Drug Metabol Drug Interact. 1988
La diminution de la T4 montrée in vivo pourrait donc s'expliquer par des mécanismes hépatiques complexes, dont une induction de l' UDP glucuronosyltransferase, (enzyme majeure de la métabolisation des HT).

*des effets du Ziram sur l'inhibition de la TPO sont retenus dans la revue d'Hernandez, Current Opinion in Toxicology 2020, Mechanisms underlying disruptive effects of pesticides on the thyroid function.

Au total : si les mécanismes évoqués ici se rapportent plutôt au KC 6 de La Merill, il faut surtout reconnaître qu'il est impossible de se prononcer sur le caractère PT du Ziram sans investigation portant sur la perturbation des équilibres hormonaux lors du neurodéveloppement (période au cours de laquelle ses perturbations n'ont pas besoin d'être majeures)

SYNTHÈSE SPINOSAD CONCERNANT LES EFFETS THYROÏDIENS

RAR 2017 (repères de pages : volume 3, B6)

TOXICITÉ AIGUE

P38 vacuolisation de divers tissus induite par le spinosad
p40 D'autres effets comprenaient une augmentation relative du poids de la thyroïde, ainsi que vacuolisation des reins, de la rate, du thymus, de la thyroïde et d'autres organes.
Tout au long de la phase de récupération, les animaux ont montré une récupération complète de la vacuolisation des glandes thyroïdiennes après 22 semaines.

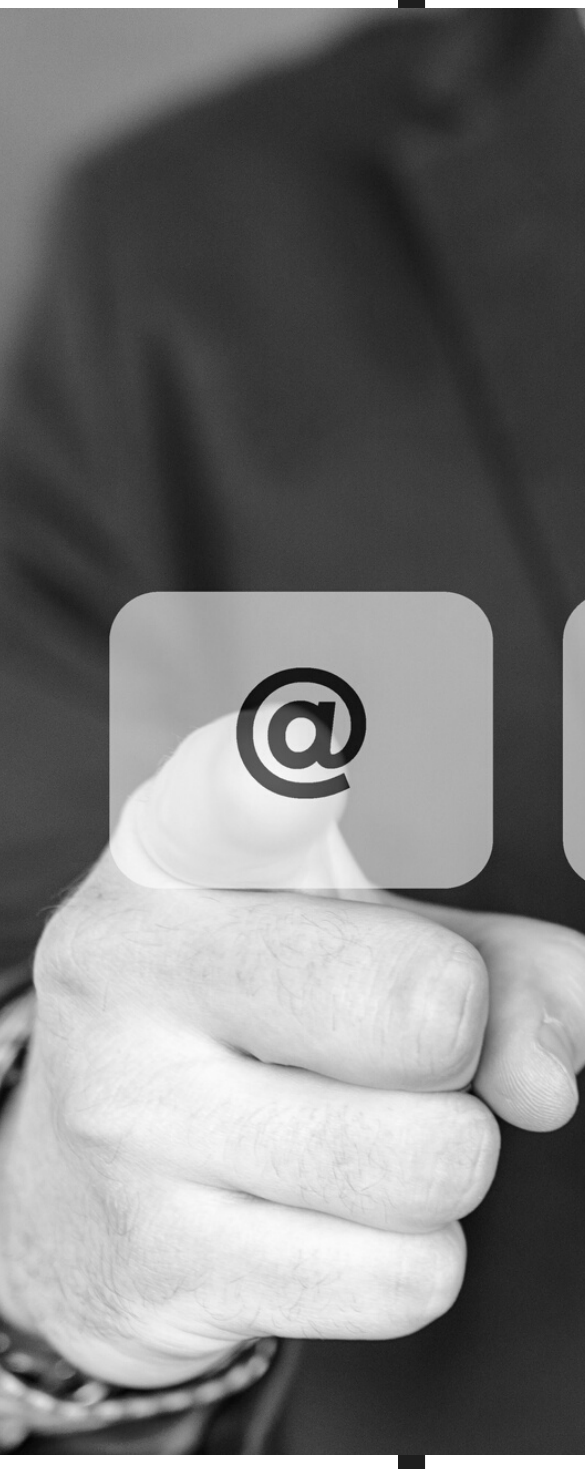
Un effet toxique (non spécifique) est donc bien mis en évidence sur la thyroïde. L'effet semble réversible, mais plusieurs semaines est très long si on considère une fenêtre de vulnérabilité pour la femme enceinte par exemple. Les études ne sont pas accessibles.

TOXICITÉ CHRONIQUE

P108. Dans le groupe à 0.05% chez le rat, les résultats liés au traitement par spinosad consistaient en une vacuolisation et une inflammation des glandes thyroïdiennes.
P120. Dans l'étude de reprotoxicité (selon guideline OCDE 416, 1994) sur 2 générations chez le rat, la toxicité parentale et développementale était constatée.
Il a été considéré que la dystocie et les saignements vaginaux observés sont des effets possibles sur le système endocrinien et la diminution de la taille de la portée est considéré comme un effet sur la reproduction.
On a ici des études anciennes de l'industriel, non accessibles, qui suspectaient déjà une perturbation thyroidienne.
P130 Etude développementale faite (selon guideline OCDE 414, 1993) chez le rat et le lapin : mais AUCUNE donnée accessible concernant l'histopathologie de la thyroide ou les taux d'hormones thyroidiennes.
P158 Etudes de la perturbation endocrinienne « nouvelle exigence de données en vertu du règlement 1107/2009 »
L'industriel signale que le Spinosad a déjà fait l'objet d'une batterie complète de tests en toxicologie et d'écotoxicologie in vivo, recouvrant un large éventail de paramètres y compris ceux qui sont pertinents pour le système endocrinien.
L'industriel s'est donc contenté d'évaluer ces tests déjà réalisées à la lumière d'une revue de la littérature « pertinente » examinée par les pairs (. et al., 2015; soumis avec Dossier de renouvellement de la substance active).
MAIS aucune des 3 études retenues n'a d'intérêt pour l'évaluation de la perturbation endocrinienne, de l'aveu même de l'état rapporteur !! (cf p162)
La revue de littérature n'a pas pu être déterminante dans la conclusion quant à l'effet PE. La date de 2015 est un leurre d'une actualisation des données, puisqu'aucune nouvelle étude n'a été demandée :
« Cette évaluation n'a révélé aucune preuve d'une interaction directe du spinosad avec les voies endocriniennes d'après l'industriel » : conclusion reprise ensuite par l'état rapporteur.
Cependant il était mentionné (p152) l'absence d'études in vitro pour la recherche de mécanismes d'action. Par ailleurs, la conclusion pose question :
Le principal changement pertinent pour l'évaluation des perturbations endocriniennes potentielles était la survenue d'une vacuolisation cytoplasmique de cellules épithéliales ou de macrophages dans les tissus de divers systèmes endocriniens dans la majorité des études animales impliquant des rats, des souris et des chiens.
La thyroïde semble être le tissu le plus sensible à ce changement pathologique dans plusieurs espèces !
Il semblerait que l'effet pathologique (phospholipidose) sur les tissus identifiés relève d'un mode d'action général de toxicité impliquant des vacuolisations dans une variété de tissus sensibles, à la fois endocriniens et non endocriniens. Cela lui suffirait à éliminer une perturbation endocrinienne…
MAIS
La fonctionnalité de la thyroïde n'a été évaluée QUE dans l'étude de reprotoxicité sur 2 générations, et on signale que les taux de T4 sont rassurants (ne suggérant aucune altération de la fonction thyroidienne) ; alors que seuls les dosages sur les adultes de la 2è génération sont donnés.
L'étude n'avait vraisemblablement pas été conçue pour évaluer cet aspect de perturbation endocrinienne : comment en tirer des conclusions ?…
Au final, une revue de la littérature même bien faite peut parfois n'apporter aucune donnée suffisante pour évaluer un effet PE d'une SA.
L'absence de données ne doit pas rassurer à tort, ni dispenser d'évaluation toxicologique conçue dans le but de chercher spécifiquement une PE. Reprendre les études anciennes comme ici qui ne respectent pas les guidelines actuels ne peut être une réponse acceptable.

SYNTHÈSE SPINOSAD CONCERNANT LES EFFETS THYROÏDIENS (Suites)

L'Etat rapporteur ne prend pas en compte les recommandations de l'efsa elle-même qui préconise des dosages d'hormones thyroidiennes chez plusieurs espèces, et durant les fenêtres de vulnérabilité neurodéveloppementale.
Il y a ici des signes probants d'une action délétère sur la thyroide, et le fait que le mécanisme évoqué soit une toxicité générale sur les tissus ne doit pas dispenser d'évaluation des effets PE.



LIENS D'INTÉRÊT

AMLP

L'AMLP est une association dont les ressources proviennent uniquement des cotisations de ses adhérents et de prestations type conférences ou formations. Les membres de son CA se sont engagés à ne recevoir aucun avantage en nature, dons et subventions de firmes intervenant dans le domaine de la santé, susceptibles de commercialiser des produits contenant des perturbateurs endocriniens, ou commercialisant des « produits bio et dérivés », afin d'assurer sa totale indépendance

GÉNÉRATIONS FUTURES

Générations Futures est une association agréée par le Ministère de l'Ecologie. Ses ressources proviennent de ses adhérents et donateurs, de fondations privées et de subventions publiques. L'association n'accepte des financements que de structures qui ont une démarche éthique, écologique et socialement juste en cohérence avec les objectifs de l'association. Plus d'infos sur https://www.generations-futures.fr/qui-sommes-nous/

EN SAVOIR + SUR LES PE

Les perturbateurs endocriniens sont omniprésents dans nos vies et nos assiettes. Et malgré les réglementations, risquent de le rester longtemps. Déni scientifique ? Recul politique sous couvert de décisions techniques ? L'AMLP et HEAL militent ensemble pour une meilleure protection de la population, notamment par un travail d'interpellation politique dont ce blog est l'expression.
https://blogs.mediapart.fr/pas-de-perturbateurs-endocriniens-dans-nos-assiettes

CONTACTS

AMLP

Dr. Pierre-Michel PERINAUD
Président de l'AMLP
Tel: 06 31 23 66 72
Email: pierre-michel.perinaud@orange.fr

GÉNÉRATIONS FUTURES

François VEILLERETTE
Porte-parole de Générations Futures
Tel: 06 81 64 65 58
Email: francois@generations-futures.fr