

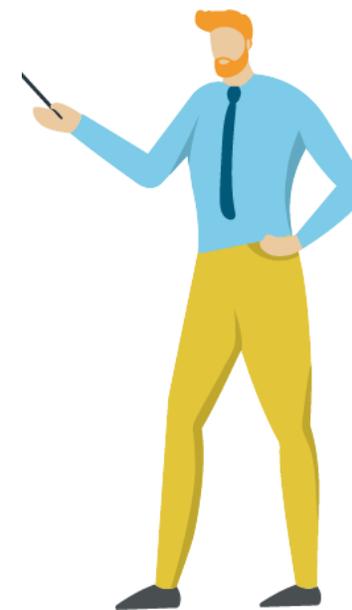
Mercredi 07 Février 2024

Exposition aux perturbateurs endocriniens en territoires viticoles et réglementation européenne

Interventions magistrales

Intervention de :

Pierre-Michel PERINAUD
Association Alerte Médecins Pesticides,
Président et médecin généraliste



Etat des connaissances sur l'impact sanitaire des perturbateurs endocriniens dans l'air

Session magistrale

Exposition aux perturbateurs endocriniens en territoires viticoles et réglementation européenne

- Un exemple d'exposition : celle des territoires viticoles
- La réglementation européenne : aide ou faux semblant ? L'exemple de la Cyperméthrine



Pierre-Michel PERINAUD

Association Alerte Médecins Pesticides,
Président et médecin généraliste

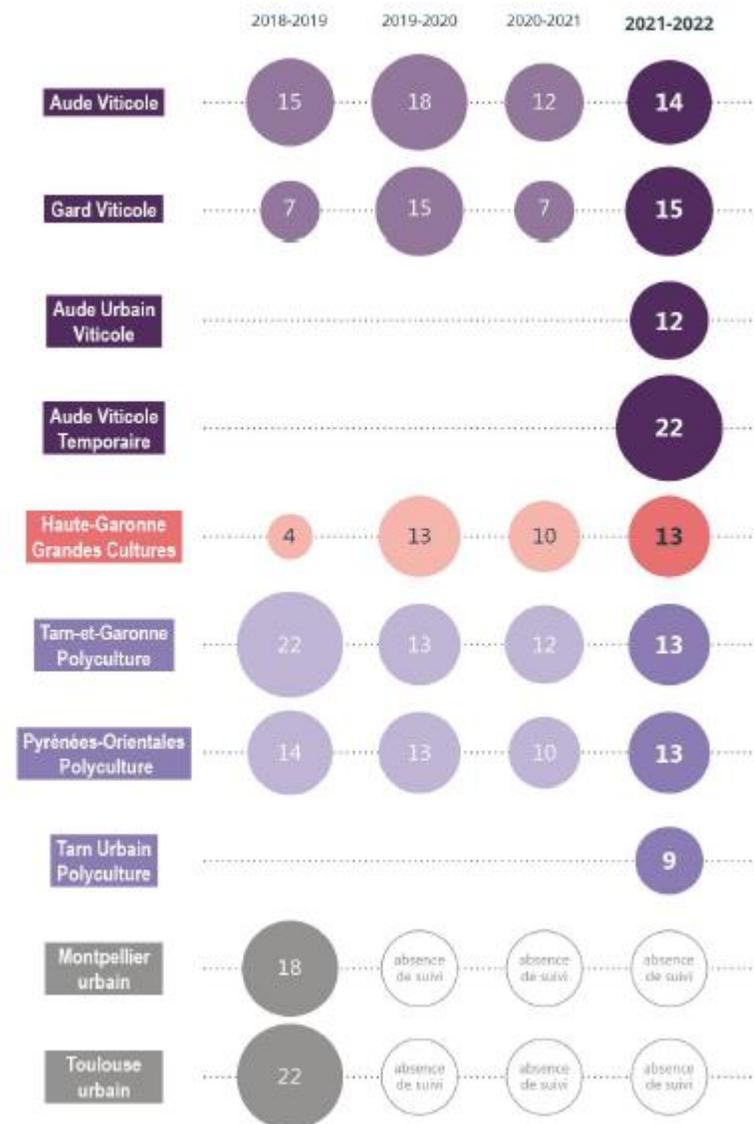
Exposition aux PE par l'air : ex des territoires à forte dominante viticole

ATMO Occitanie, campagne de mesure 2021-2022, sur la base de la liste de l'Anses de substances à activité endocrine potentielle.

<https://www.anses.fr/fr/system/files/REACH2019SA0179Ra-1.pdf>

Au total : assez logiquement les territoires sous double influence, viticole et grandes cultures sont un peu plus impactés

(dans les cercles = nombre de PE)



Selon **ATMO-Occitanie**, campagne 2021-2022. En territoires viticoles (à gauche) et grandes cultures ou polyculture (à droite) fréquence de quantification de certaines substances potentiellement PE et régulièrement présentes



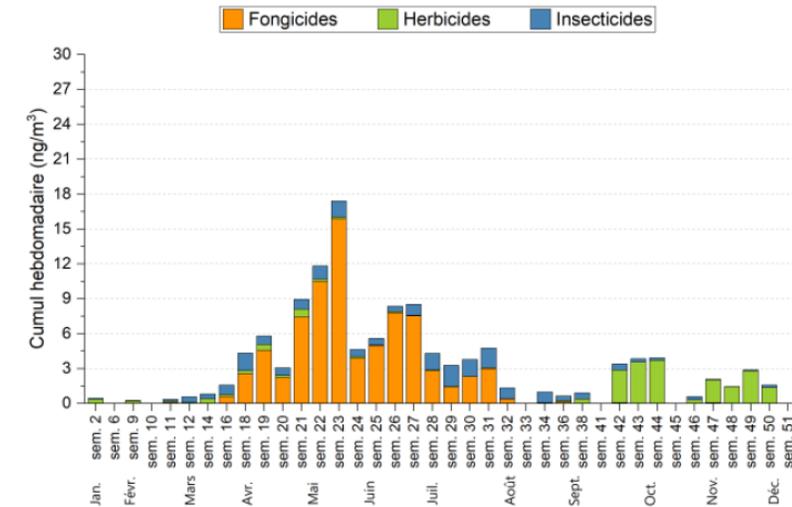
ATMO Nouvelle Aquitaine 2023 : dans les régions viticoles de NA (bordelais, cognaçais) on retrouve :

- des sites sous influence viticole **prédominante** : fongicides d'avril à septembre – octobre

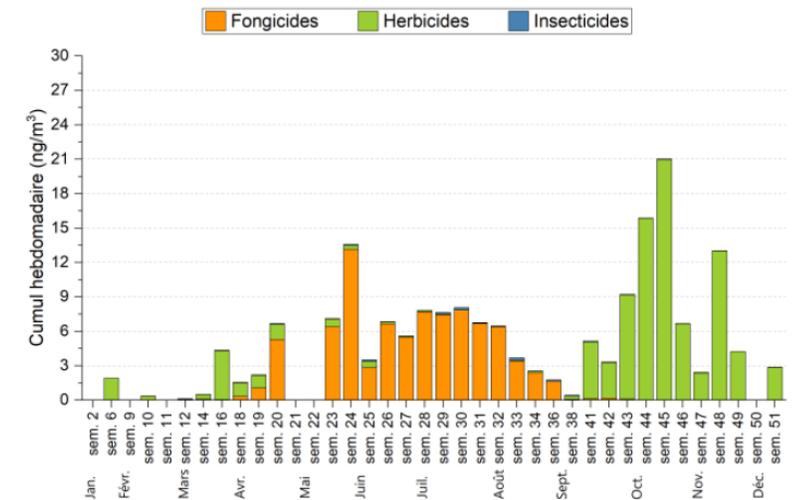
- Des sites « mixtes » (viticulture – grandes cultures) avec en plus des herbicides dominant d'octobre à décembre

- attention les concentrations lissées sur l'année ne rendent pas compte d'expositions concentrées sur quelques mois

Libourne



Saint-Saturnin





En croisant les données de la CNEP (Campagne nationale exploratoire des pesticides dans l'air) avec celles de 6 ATMO, nous avons retrouvé, sur les sites de ce type :

- **des cocktails de pesticides** dans l'air : la nature et la concentration dépendant du type de culture dominante à proximité des sites de mesure.
- **sur 43 substances identifiées (dont 36 par la CNEP) : 30 sont des PE – dont 22 sont des PE 1 ou 2 - 16 sont des CMR.**

Que dit la réglementation européenne?

- que les PE relèvent d'une approche par le « danger » (comme les CMR 1):

-article 3.6.5 de l'Annexe 2 du règlement 1107/2009 : « **Une substance active, un phytoprotecteur ou un synergiste n'est approuvé(e) que si**, sur la base de l'évaluation d'essais fondés sur des lignes directrices adoptées au niveau communautaire ou international ou d'autres données et informations disponibles, notamment une analyse de la documentation scientifique examinée par l'Autorité, **il/elle n'est pas considéré(e) comme ayant des effets perturbateurs endocriniens pouvant être néfastes pour l'homme**, à moins que l'exposition de l'homme à cette substance active, ..;ne soit négligeable dans les conditions d'utilisation réalistes proposées, ... »

-3.8.2 : « Une substance active, un phytoprotecteur ou un synergiste n'est approuvé que si, sur la base de l'évaluation d'essais fondés sur des lignes directrices adoptées au niveau communautaire ou au niveau international, **elle n'est pas considérée comme ayant des effets perturbateurs endocriniens pouvant être néfastes pour les organismes non ciblés** ».

- **qu'un 3^{ème} niveau de danger est reconnu depuis l'évolution du CLP en 2023 : PE suspectés (pour 2025)**

- **mais les critères d'identification (adoptés en 2018 avec 5 ans de retard) mettent la barre très haut.**

- **On pourrait donc se dire que si des PE sont toujours dans l'air c'est qu'ils n'ont pas été réévalués. Ce n'est pas le cas : exemple de la Cyperméthrine.**

CYPERMETHRINE, famille des pyréthrinoïdes

- la CYP est autorisée comme pesticide et comme biocide.

- Une large contamination de la population :

100 % des femmes enceintes de la cohorte Elfe en France présentent dans leurs urines des résidus quantifiés de Pyréthrinoïdes

Esteban : « les concentrations en pyréthrinoïdes chez les enfants étaient plus élevées que celles mesurées chez les adultes. Tous les métabolites hormis le 4-F-PBA étaient quantifiés à 99% ou plus dans la population des adultes ou dans celle des enfants »

des résultats comparables dans les études étrangères.

- des effets neurotoxiques reconnus en particulier chez les enfants

Baisse des performances cognitives en cas d'exposition pendant l'enfance (Viel et coll, PELAGIE mother-child cohort, 2015)

Troubles Internalisés du Développement (tels que anxiété) en cas d'exposition pendant la grossesse : **niveau de preuve fort** dans l'actualisation de l'expertise Inserm, Pesticides et santé 2021. Avec mécanisme d'action plausible chez l'animal (*hyperperméabilité de la barrière hémato-encéphalique aux pyréthrinoïdes*)



CYPERMETHRINE

La CE a renouvelé l'autorisation de la Cyperméthrine le 24/11/2021 (jusqu'en 2029), tout en reportant au 15/12/2023 l'examen du caractère PE.

Autrement dit la CE et les Etats qui ont voté pour cette autorisation ont estimé que le respect d'un critère d'exclusion – la PE potentielle – pouvait attendre !

C'est loin d'être rare comme nous l'avions montré dans cette étude avec Générations Futures : sur 13 substances soumises à renouvellement en 2021, retrouvées dans l'alimentation et suspectes de perturber l'axe thyroïdien, 12 ont bénéficié du « stop the clock » c'est-à-dire d'un délai de 30 mois supplémentaires afin de soumettre leur dossier.

DÉCEMBRE 2021 - VOLUME 2

PERTURBATEURS ENDOCRINIENS : IL EST TEMPS D'AGIR !

L'exemple des pesticides perturbateurs thyroïdiens



RÉDACTION
RELECTURE ET MISE
EN FORME

Dr. PM Perriaud
Dr. R. Mazurier
Dr. M. Nicolle
F. Vettlerette
N. Lauverjat

Remerciements à N. Cingotti

CYPERMETHRINE : que dit la littérature internationale ?

La CYP est-elle un perturbateur de l'axe thyroïdien ?

- **des effets adverses sont mis en évidence chez l'animal et chez l'homme :**

in vivo : dysfonctionnement cérébraux avec PYR et la CYP (3 études) lors d'expositions prénatales (< LOAEL)

chez l'homme les études portent sur la famille des Pyr : en population générale, ou après exposition pendant la grossesse, 2 études sur 3 vont dans le sens d'une hypothyroïdie/hypothyroxinémie. En milieu professionnel plutôt hyperthyroïdie.

Des liens entre expo aux PYR et TND : expertise Inserm 2021 (présomption forte) et revue d'Andersen : fort niveau de preuve en particulier si expo prénatale.

- **des effets endocriniens :**

sur la synthèse et le transport des HT . Andersen a également recherché dans le cadre d'AOP impactant les fonctions cognitives, si des événements-clés sont retrouvés : la CYP **est l'un des cinq PYR inhibant le NIS selon le US EPA ToxCast cité par Andersen et col (étude in silico)**. (NIS = transporteur d'iode indispensable à la synthèse des HT)

sur les récepteurs thyroïdiens : difficile de conclure

la CYP (et les PYR) perturbent l'expression de gènes impliqués dans le système thyroïdien.(une étude chez le poisson zèbre)

CYPERMETHRINE : que dit la littérature internationale ?

Mais quelle est la plausibilité du lien entre effets endocriniens et TND ?

- Pour l'Inserm et Andersen : le niveau de preuve concernant le lien entre exposition aux PYR en période prénatale et les TND est élevé.

Mais est-ce par un mécanisme endocrinien ? La CYP agit sur un MIE (inhibition du NIS) et des événements clés de certains AOP (action sur le Le BDNF qui est un facteur de croissance nerveuse (facteur neurotrophique dérivé du cerveau) dont le gène est régulé par les HT

- **mais à notre connaissance il n'existe pas de test validé OCDE permettant de mettre en évidence les perturbations de migration neuronales (in vivo) ni les événements clés cités**

Au total : le lien entre effets endocriniens de la CYP et effets sur le ND est plausible

CYPERMETHRINE : que dit la littérature internationale ?

La CYP est-elle un perturbateur de l'axe Hypothalamo-pituito-gonadique ?

- Effets adverses :

sur l'appareil reproducteur mâle:

In vivo on dispose de 2 méta-analyses, sur 2 espèces différentes permettant de distinguer le rôle propre de la CYP. Effets significatifs sur le nombre, la morphologie des spermatozoïdes et le taux de Testostérone.

Chez l'homme : la revue de Zhang (2021) porte sur 15 études. Des liens avec la qualité du sperme, des dommages à l'ADN des spermato et réduction de la fertilité (2 études chez travailleurs sous serres, 1 en population générale)

sur l'avance ou le retard de la puberté :

In vivo : puberté précoce chez la souris (Ye 2017 dont 2 doses < NOAEL ; Gan 2022) et retard pubertaire chez le rat (avec aussi une étude à dose < NOAEL, Singh 2017)

Chez les humains : 2 études de la même équipe (Ye 2017). Chez les filles lien entre métabolites urinaires et retard pubertaire. Inverse chez le garçon : avance pubertaire et augmentation de FSH et LH.

CYPERMETHRINE : que dit la littérature internationale ?

Effets endocriniens sur l'axe HPG

- modification des concentrations hormonales : 2 études montrent chez le rat une réduction de la Testotérone et de FSH, LH (et du poids testiculaire) ; inverse chez la souris en post-natal avec augmentation de FSH et LH et accélération de la maturation sexuelle (Ye, 2017)
- sur les cellules de Sertoli et la spermatogénèse : en particulier Irani, 2022 montre que l'impact de l'exposition au CYP – gestation et 21eme jour PN - sur l'expression de l'ARNm/des protéines de gènes clés impliqués dans la stéroïdogénèse gonadique, la spermatogénèse et l'ovogenèse se traduit par une dose-réponse non monotone
- sur les récepteurs : la CYP est un antagoniste du RA (récepteur des androgènes)
- sur l'expression de différents gènes : en particulier l'étude de Ye déjà citée montre que la Cyp peut induire l'expression des gènes codant les sous-unités gonadotrophines (de FSH et LH) dans l'hypophyse.

Conclusion :

Effets adverses y compris humains (avec moins bon niveau de preuve pour effets portant sur puberté que sur l'appareil reproducteur mâle), effets endocriniens multiples : **plausibilité du lien en particulier du fait de l'effet antagoniste sur le RA**

CONCLUSION

Du point de vue de l'EFSA (Final renewal report...) :

« il est peu probable que la CYP soit un PE sur la base des informations scientifiques disponibles ...il n'y a pas ou, à la dose maximale, très peu d'indications d'effets qui pourraient être liés à la PE »
« afin d'accroître la confiance dans cette conclusion le demandeur sera invité à fournir une évaluation actualisée des critères relatifs aux PE dans les deux ans... »

la CYP était jusqu'alors classée PE 1 dans l'option 3 reprise par Deduct ...

De notre point de vue, la réglementation des PE reste à mettre en œuvre car :

la littérature internationale reste une fois de plus à la porte des agences

il existe un manque de tests validés OCDE

les agences ont-elles les moyens et la volonté politique d'obtenir les études manquantes ?

Ce critère d'exclusion reste le parent pauvre de la réglementation 1107/2009