

Evaluation		Fenbuconazole Fongicide de la famille des triazoles RAR 2006 et add 2009
Données CAG 2013-2019	Effet spécifique	Follicular-cell hypertrophy C-cell adenoma
	Mécanisme d'action	Presumed on follicular-cell : liver enzyme induction leading to increased hormone clearance ? sur C-cell
Effets indésirables selon RAR	<b>Neuro développement</b>	<b>0</b>
	Référence essai	
	Selon TG 443 ou 416	Selon 416 sans dosage HT
	<b>Autres effets délétères</b>	
	Poids thyr (réf essai)	*Augmentation du poids dans une étude de carcinogénicité chez le rat <b>(24 months dietary chronic toxicity-oncogenicity study in rats – à 800 et 1600 ppm – 3 groups of 70 rats per sexe, Wolf 1990). Pas de mesure des HT</b>
Histopathologie (ref)	<p><b>*Three months dietary toxicity study in rats, Bernacki 1988</b> OCDE Guideline 408 “An increased incidence of <b>thyroid follicular epithelial cell hypertrophy</b> occurred at 400 ppm and at 1600 ppm in males and females”</p> <p>*Dans les études de court terme sur 3 espèces différentes (rat, souris, chien) modifications histopathologiques</p> <p><b>*dans l'étude de carcinogénicité déjà citée</b> augmentation significative de l'incidence des adénomes chez les femelles, mais pas des carcinomes si on se réfère aux données historiques : « <b>The incidence of follicular cell adenoma was increased at 800 and 1600 ppm in decedents and all animals</b>, but not in terminal sacrifice animals. At 800 ppm it exceeded the mean and median historical control values, but was within the upper range and exceeded the upper range at 1600ppm. » p 136 et tableau p 138</p> <p>*Ces effets sont attribués à : “ Thyroid tumours were seen in rats and their mechanism of formation was due to liver enzyme induction and positive feedback through increased thyroid hormone clearance”.p 143</p> <p><b>*Les mêmes effets ont été mis en évidence lors d'une étude de toxicité sur la reproduction, 1990, selon TG 416 sur les générations F1 et F2 (25 rats/sex/dose, 3 doses : 8, 80, 800 ppm in diet</b></p>	

		<p><b>F1 : Increased thyroid follicular cell hypertrophy</b> was seen in males and females at 800ppm, and at 800 ppm thyroid/parathyroid weights (absolute and relative) for males(&gt;15%),</p> <p><b>F2 : Treatment-related increases were evident</b> in the thyroid/parathyroid weight (relative, 26) among males at 800 ppm ; Increased thyroid follicular cell hypertrophy was seen in males and females at 800ppm</p>
	Dosages HT	<p><b>* Thyroid function and hepatic clearance of thyroxine in male rats, Hazelton 1990</b></p> <p>“After 4 weeks of treatment, serum TSH concentrations were increased (79-106%) at 800ppm in a dose-related manner. At 3200 ppm, serum T4 and reverse T3 (rT3) concentrations were decreased 53% and 56%, respectively” “ After 13 weeks.. Serum TSH concentrations were increased at doses of 1600 (58%, not statistically significant) and 3200 ppm”</p> <p>Au niveau hépatique est mis en évidence une <b>augmentation de l'activité de l'UDP-glucuronosyl-transférase</b></p>
	Sur amphibiens TG 231	0
	« TG 241(LAGDA)	0
	Autres	<p>*Three months dietary toxicity study in rats, Bernacki, 1988, TG 408 : des effets cliniques portant sur le foie (augmentation du poids à partir de 400 ppm), mais aussi chimiques (perturbation enzymes hépatiques, TG, Chol) et des perturbations histologiques -pour des plus faibles doses chez les mâles, à partir de 80 ppm – montrent que son fonctionnement peut être perturbé.</p> <p>*Etude de carcinogénicité Wolf 1990, « The hepatocellular enlargement and increase in relative liver weights seen are typical when induction of liver drug metabolising enzymes occurs”</p>
<b>EFSA's PPR</b> (Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment)		Aucune mention d'une perturbation thyroïdienne
Etudes en faveur d'un KC	industrielles	<p>Comme indiqué p 143</p> <p>*Hazelton 1995 hors TG « Cell proliferation and enzyme induction in the liver of female mice”p 170 B6 partie 2</p> <p>“Following 4 weeks of treatment with 180</p>

		ppm fenbuconazole, microsomal cytochrome P450 content and cytochrome P450 enzyme activity were increased 77% and 148%, respectively. With 1300 ppm fenbuconazole, cytochrome b5, cytochrome P450, and cytochrome P450 activity were increased 106, 181, and 258%, respectively.”
	Selon littérature citée	
	Etudes portant sur MIE (in vitro, in silico) industrielles	0
	Etudes portant sur MIE issues de la littérature et citées	0
	KC identifié ou suspecté (selon LaMeril)	KC 9
Plausibilité du lien entre KC et effet adverse	Selon l'industriel	<p>L'argumentation porte sur le risqué de tumeurs mais pas sur le risqué de perturbation des HT pourtant mis en évidence (Hazelton 1990)</p> <p>P 188 : Thyroid tumours were seen in rats and their mechanism of formation was due to liver enzyme induction....This is a rodent specific mechanism and these tumours are not relevant to risk assessment in human  In mice : They were within the historical control range, and are a common finding in mice administered high doses of xenobiotics for prolonged periods and are commonly related to enzyme induction. A supplementary study was conducted to demonstrate this was the case and the pattern of enzyme induction was similar to that seen with phenobarbital. As such they are not relevant to the risk assessment.</p>
	Selon Etat rapporteur argumentaire	Non évoquée
	Notre avis	<p>Ce RAR est trop ancien pour comporter une évaluation de la perturbation thyroïdienne.</p> <p>La perturbation de TSH, T3 et T4 est reconnue et attribuées à une induction enzymatique. Mais les conséquences, même transitoires par ex pendant la grossesse ne sont pas évaluées.</p>

		Un mécanisme clé étant mis en évidence, des effets sur les taux hormonaux étant constatés il paraîtrait 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. Enfin la perturbation du métabolisme des HT paraît un phénomène si répandu, qu'il imposerait une évaluation des effets cocktails à partir de la caractérisation de pesticides dans des menus types.
Transparence	études industrielles caviardées	
	études ind accessibles	
	Etudes publiques	
Littérature Scientifique non prise en compte	Pour les effets délétères	
	Pour MIE	<b>The Connection of Azole Fungicides with Xeno-Sensing Nuclear Receptors, Drug Metabolism and Hepatotoxicity, Philip Marx-Stoelting 2020</b>
	Pour KC	
Possibilité d'effets cocktails	Nombre d'études mentionnées	0
	En faveur d'effets synergiques	
	En faveur d'effets antagonistes	
	additifs	
Industriel		Dow Agrosciences
Etat rapporteur		UK
PE thyroïdien suspecté* (rouge si oui, Vert si non)	Manque d'études	oui
	Manque de tests	oui
	Etudes conçues pour étude des faibles doses ? (plus de rats pour doses faibles par ex)	non

\*Nous appellerons PE thyroïdien suspecté toute substance ne satisfaisant pas aux critères actuels, mais pour laquelle :

- ont été mis en évidence, dans le dossier d'homologation, des effets sur l'axe thyroïdien, et/ou des effets délétères (type perturbation hypophysaire, thyroïdienne et/ou trouble du neuro-développement)
- des études permettant de préciser la chaîne causale n'ont pas été effectuées par l'industriel

- les protocoles de tests validés par les agences ne sont pas disponibles pour écarter ou confirmer l'AOP