

Evaluation		ZIRAM 2018
Données CAG EFSA	Effets spécifiques	C-cell hyperplasia Foll-cell hypertrophie
	Mécanisme d'action	CAG 2019 : TPO inhibition (Marinovich et al.,1997)
Effets indésirables Retrouvés dans le RAR	Neuro développement	0
	Référence essai	
	Selon TG 443 ou 426	*Dietary developmental study in rats (2009) "selon" TG 426 : réduction du poids des mères et des fœtus aux 2 doses (sur 3) étudiées les plus fortes et perturbations de l'activité locomotrice. *Une étude plus ancienne Sub chronic (91 j) neuro tox in rats 1993, TG 419 retrouvait également une réduction du poids au fil du temps surtout chez les femelles.
	Autres effets délétères	0
	Sur thyroïde Dosages HT, TSH	*Twenty-four month dose chronic toxicity and carcinogenicity study in rats (1983) [non conforme à TG 453]"Protocol not fully in compliance with TG 453" : foll cell hypertrophie *On retrouve dans une autre étude de long terme chez le rat (1994) ,[non conforme TG 453] des effets du même ordre avec en particulier chez les femelles une augmentation du poids de la thyroïde et du foie dans tous les groupes traités. Avec en début de traitement (sem 4) une diminution de T3 et T4 , jusqu'en sem 26 chez les mâles. Commentaire EMR sur les données histopathologiques : "clearly to be a toxic change due to the treatment" *Dans les études de toxicité aigue la thyroïde est évaluée mais les résultats ne sont pas reportés
	Sur croissance Sur amphibiens TG 231 « TG 241(LAGDA)	0
autres	*Dans une étude de reprotoxicité sur 2 générations [1996, hors TG] chez le chien, de toxicité développementale [1990, « selon les principes de la TG 414 »] chez le rat, mais aussi chez le lapin on retrouve un effet sur le poids : réduction du poids des portées et du poids de naissance	

Effets investigués depuis 2013			0
Etudes en faveur d'un KC	industrielles		
	Selon littérature citée		<p>Pour exclure tout effet PE l'industriel se réfère à la synthèse de Mostert 2014 (non publiée) p 430. Curieusement les études montrant un effet inattendu sont exclues :</p> <p>*Pandey (1990) 90 days oral tox, rat, 2 groupes de dose seulement : augmentation de la mortalité sous Ziram à la plus faible des 2 doses étudiées. Ecartée car en contradiction avec la LD 50 (60 fois plus élevée) et car non retrouvée dans les études de l'industrie. On trouvait aussi des perturbations histologiques thyroïdiennes et une diminution de la captation de l'iode.</p> <p>*Marinovitch (1997) : étude in vitro. A partir de 5 µM inhibition de 50% de l'activité de la TPO. Cette étude est citée par le CAG 2019.</p> <p>Les autres études citées établissent le fait qu'à l'âge adulte le rat ne possède pas la protéine de transport de la T4 (TBG) et la revue de Mc Clain en 1989 concerne le métabolisme hépatique et la fonction thyroïdienne chez le rat de façon générale (pas dans le cas du Ziram)</p>
	Etudes portant sur MIE (in vitro, in silico) industrielles		0
	Etudes portant sur MIE issues de la littérature et citées		Marinovitch (1997)
	KC identifié ou suspecté d'après le RAR (selon LaMeril)		0
Plausibilité du lien entre KC et effet adverse	Selon l'industriel		Aucune discussion concernant des effets perturbateurs thyroïdiens
		argumentaire	
	Selon Etat rapporteur		
		argumentaire	
	Notre avis		Dans la famille des dithiocarbamates, le Ziram appartient au groupe des

		<p>dimethyldithiocarbamates (DMDC). Il s'agit d'une précision importante car c'est l'autre groupe, celui des ethylenebisdithiocarbamates (EBDC), dont l'un des principaux métabolites est l'éthylène thiourée (ETU) inhibiteur reconnu de la TPO, enzyme essentielle à la production des enzymes hépatiques.</p> <p>Les DMDC ont pour métabolite le disulfure de carbone (CS₂). Celui-ci a des effets in-vivo sur T4 (diminution), des effets in vitro hépatiques (sur UGT) et d'inhibition de la TPO</p> <p>KC 6 La Merill ?</p>
Littérature Scientifique non prise en compte	Pour les effets délétères	<p>*NTP Carcinogenesis Bioassay of Ziram (CAS No. 137-30-4) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Feed Study) National Toxicology Program</p>
	Pour MIE	<p>*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.</p> <p>*Järvisalo J, Zitting A, Vainio H, Carbon disulphide induced activation of liver UDP glucuronosyltransferase in rats pretreated with phenobarbitone. Acta Pharmacol Toxicol (Copenh). 1979</p> <p>*Dalvi R. Mechanism of the neurotoxic and hepatotoxic effects of carbon disulfide. Drug Metabol Drug Interact. 1988</p>
	Pour KC	
	En faveur d'effets synergiques	
	En faveur d'effets antagonistes additifs	
Industriel		Taminco BVBA
Etat rapporteur		Italie/Malte
PE thyroïdien suspecté* (rouge si oui, Vert si non)	Manque d'études	oui
	Manque de tests	Oui si le KC 6 est évoqué la TG 456 ne porte que sur la stéroïdogénèse
	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