

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 9 mars 2020

AVIS **de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation,** **de l'environnement et du travail**

relatif à l'identification en tant que substance extrêmement préoccupante (SVHC¹) du
résorcinol pour son caractère de perturbateur endocrinien

L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.

L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.

Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part à l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.

Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L.1313-1 du code de la santé publique).

Ses avis sont publiés sur son site internet.

L'Anses a été saisie le 25 janvier 2018 par le Ministère de la Transition Ecologique et Solidaire et la Ministère des Solidarités et de la Santé pour d'une part, la réalisation de l'expertise de différentes substances quant à leurs propriétés de perturbation endocrinienne et d'autre part, le dépôt d'un dossier proposant de reconnaître ces propriétés au titre du Règlement REACH² en tant que substance « extrêmement préoccupante » (SVHC), le cas échéant. Dans ce cadre, l'expertise du résorcinol (CAS 108-46-3) a été conduite et fait l'objet de cet avis. L'évaluation des autres substances examinées dans le cadre de cette saisine a fait l'objet d'un avis de l'Agence dédié³.

¹ substance extrêmement préoccupante / *Substance of Very High Concern* (SVHC) telle que définie dans le Règlement n°1907/2006 dit règlement REACH

² Règlement européen REACH (CE) n°1907/2006 du 18 décembre 2006 – acronyme de Registration, Evaluation, Autorisation of Chemical products - relatif à l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des produits chimiques est entré en vigueur le 1er juin 2007.

³ Avis de l'Anses du 21 novembre 2019 relatif à l'évaluation en 2018 de substances dans le cadre de la SNPE Saisine n° 2018-SA-0110 <https://www.anses.fr/fr/content/avis-de-lanses-relatif-%C3%A0-l%E2%80%99%C3%A9valuation-des-substances-inscrites-au-programme-de-travail-2018>

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

Le règlement REACH prévoit que les substances chimiques ayant des propriétés de perturbation endocrinienne puissent être identifiées comme **extrêmement préoccupante** (SVHC) en conformité avec son article 57(f). Pour cela, l'article 57(f) précise également que la substance doit présenter un niveau de préoccupation équivalent aux autres critères d'identification SVHC (CMR⁴, PBT⁵, vPvB⁶) en raison de ses propriétés de perturbation endocrinienne.

Une identification SVHC a pour conséquence directe une obligation pour l'industrie de notifier à l'ECHA la présence de la substance dans les articles fabriqués ou importés contenant du résorcinol à plus de 0,1% (tel que défini à l'art. 7 de REACH) et d'informer le destinataire d'un article de la présence de résorcinol (tel que défini à l'art. 33). Elle ouvre la possibilité d'une mise à l'autorisation (Annexe XIV du règlement) qui limiterait certains usages du résorcinol en les conditionnant à l'octroi d'une autorisation temporaire et renouvelable. L'objectif de l'autorisation est d'aboutir à terme à une substitution des usages concernés de la substance. L'identification en tant que SVHC est le seul moyen réglementaire permettant aujourd'hui de reconnaître le caractère perturbateur endocrinien (PE) d'une substance chimique⁷.

En réponse à la saisine, le caractère SVHC du résorcinol (CAS 108-46-3) a été examiné en lien avec ses propriétés de perturbation endocrinienne et à l'issue d'un travail préliminaire il avait été conclu que :

- Le résorcinol devait être examiné en vue d'une identification SVHC pour ses propriétés de perturbation endocrinienne notamment sur la fonction thyroïdienne pour la santé humaine. La collecte, l'analyse et la synthèse des éléments de preuve en lien avec ses propriétés PE thyroïdien en vue d'une identification SVHC ont donc été réalisées de façon détaillée dans le cadre de la présente saisine et font l'objet de cet avis.
- Il existe des éléments montrant que le résorcinol a également des propriétés de perturbation endocrinienne pour l'environnement. Cependant, des tests complémentaires sont nécessaires pour confirmer ces propriétés. Ils seront demandés dans le cadre de la procédure REACH d'Evaluation des substances et cette évaluation fera l'objet d'un avis ultérieur.

Une évaluation précédente menée par les autorités finlandaises avait abouti à la conclusion (Tukes, 2017) qu'une association entre l'exposition au résorcinol et un dysfonctionnement thyroïdien (hypothyroïdie) était plausible. L'analyse de la meilleure option de gestion des risques (analyse RMO⁸) menée à la suite de l'évaluation (Tukes, 2018) avait cependant conclu que l'identification SVHC n'était pas nécessaire. En effet, d'une part, les effets thyroïdiens qui sont observés chez l'Homme dans des conditions d'exposition particulières étaient considérés comme improbables dans des conditions normales d'exposition. Cet élément sera discuté en détail en section 3.2 à la lumière des données récentes de toxico-cinétiques et de compréhension des conséquences de l'hypothyroxinémie maternelle. D'autre part, des éléments liés à des considérations d'exposition et de risques étaient avancés. Ils ne sont pas pertinents pour l'identification en tant que SVHC qui se base uniquement sur les propriétés intrinsèques de la substance et ne seront pas abordés dans l'analyse.

⁴ Cancérogène, Mutagène ou toxique pour la Reproduction

⁵ Persistant, Bioaccumulable et Toxique

⁶ Très Persistant et très Bioaccumulable (very Persistent and very Bioaccumulable)

⁷ Hors substances biocides et pesticides

⁸ Risk Management Option

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) ».

L'expertise relève du domaine de compétences du comité d'experts spécialisé « Substances chimiques visées par les règlements REACH et CLP » (CES REACH-CLP), qui est le CES référent et compétent sur les dossiers SVHC et sur cette saisine, ainsi que du Groupe de Travail « Perturbateurs endocriniens » (GT PE), compétent sur ce sujet spécifique et consulté sur l'analyse scientifique de cette saisine. Les travaux ont été discutés aux GT PE qui ont eu lieu le 27 mai 2019, le 23 septembre 2019 et le 13 décembre 2019 ainsi qu'aux CES REACH-CLP du 15 mai 2018, du 2 avril 2019 et du 14 janvier 2020. Le rapport a été adopté par le CES REACH-CLP réuni le 24 février 2020.

L'Anses a analysé les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet de l'Anses (www.anses.fr).

L'analyse a été menée dans le cadre des procédures et du format fixé par l'ECHA au niveau européen.

Il est considéré qu'une substance peut être identifiée PE si elle remplit les recommandations du groupe consultatif d'experts de la Commission Européenne (JRC 2013), en lien avec la définition d'un PE formulée par l'OMS/IPCS en 2002.

En conséquence, les informations disponibles ont été analysées en lien avec la détermination des éléments suivants:

- Effets néfastes sur la santé
- Mode d'action endocrinien
- Lien plausible entre les effets néfastes et le mode d'action endocrinien
- Pertinence pour l'Homme

La manière dont le résorcinol remplit cette définition sera abordé dans la première partie de l'avis.

Le résorcinol est décrit depuis longtemps pour interférer avec le métabolisme de la glande thyroïdienne (Fawcett & Kirkwood, 1953) et le résorcinol a été analysé spécifiquement pour ces effets thyroïdiens. L'analyse effectuée se base sur les données suivantes :

- les données provenant des dossiers d'enregistrement sous REACH mis à jour au 01/02/2019,
- les travaux de synthèse de données toxicologiques antérieurs (EC 2002, OMS 2006, Tukes 2017),
- les publications scientifiques pertinentes identifiées sur la base d'une revue systématique de la littérature conduite avec les termes de recherche KEY (resorcinol) AND TITLE-ABS-KEY (toxicity OR thyroid) et mise à jour au 12 novembre 2019.

Pour identifier un perturbateur endocrinien comme SVHC dans le cadre de REACH, la substance doit également présenter un niveau de préoccupation équivalent aux autres critères d'identification SVHC, en particulier CMR concernant la santé humaine, en raison de ses propriétés de perturbation endocrinienne. Cette analyse sera conduite dans une seconde partie.

Dans ce paragraphe, en raison de la spécificité de conditions d'exposition dans lesquelles des effets ont été identifiés chez l'Homme, la pertinence des effets PE du résorcinol pour d'autres conditions d'exposition est abordée comme premier élément de préoccupation.

Par ailleurs, un document de travail de l'ECHA (ECHA, 2012) identifie un certain nombre de facteurs pertinents pour évaluer si un effet néfaste sur la santé représente un niveau de préoccupation équivalent à une substance CMR. Ces facteurs sont également considérés dans le cas présent :

- Effets sur la santé:
- Type et sévérité des effets
- Irréversibilité des effets
- Apparition retardée des effets
- Autres facteurs:
 - Impact sur la qualité de vie
 - Préoccupation sociétale
 - Possibilité de dériver une « concentration sans risque »

3. ANALYSE

L'analyse fait l'objet d'un rapport complet publié conjointement à cet avis et une synthèse en est présentée ici.

3.1. Identification du caractère perturbateur endocrinien thyroïdien du résorcinol

3.1.1. Rappels physiologiques

Les hormones thyroïdiennes, la triiodothyronine (T3) et la thyroxine (T4), contrôlent des fonctions majeures telles que le métabolisme, la croissance, le développement et le fonctionnement du cerveau. Les hormones thyroïdiennes jouent un rôle important dans le développement foetal et postnatal, plus particulièrement dans le développement du système nerveux central.

Chez l'Homme, la principale forme d'hormone thyroïdienne circulant dans le sang est la T4, qui a une demi-vie plus longue que la T3. La T3 est la principale forme qui active les récepteurs aux hormones thyroïdiennes et la T4 est convertie en T3 au niveau hépatique et dans certains tissus cibles, dont l'encéphale, par des 5'-déiodases (Peeters et Visser, 2017). Les hormones T3 et T4 sont liées à plus de 99% aux protéines plasmatiques de transport : thyroxin binding protein (TBG), transthyréline (TTR) ou albumine (Alshehri et al., 2015 ; Janssen & Janssen, 2017).

Les hormones thyroïdiennes sont régulées avec précision au niveau individuel. Elles sont produites dans les cellules folliculaires (thyrocytes) de la thyroïde en réponse à la thyroïdostimuline (TSH ou thyroid-stimulating hormone). Synthétisée dans la glande hypophyse, la TSH est régulée par la T3 et la T4 par un rétrocontrôle négatif.

La T3 et la T4 sont formées par iodation des résidus tyrosine de la thyroglobuline (Tg). La Tg est produite dans le réticulum endoplasmique des cellules folliculaires thyroïdiennes et est stockée dans les follicules sous forme de colloïde. L'iodure (I^-) est transporté activement dans la cellule par un symport⁹ Na^+/I^- (NIS).

L'enzyme thyroperoxydase (TPO) est synthétisée dans la membrane apicale des thyrocytes et elle catalyse l'organification de l'iode et sa fixation sur la thyroglobuline pour former la MIT

⁹ protéine transporteuse qui permet le passage à travers la membrane cellulaire de deux molécules différentes à la fois, les deux étant requises pour que le transport soit possible.

(monoiodotyrosine) et la DIT (diiodotyrosine), puis le couplage ultérieur de ces iodotyrosines pour former la T3 (couplage MIT+DIT) et la T4 (couplage DIT+DIT) qui sont libérées dans la circulation systémique.

Le symport NIS et la TPO sont donc les enzymes catalysant les deux étapes limitantes de la synthèse des hormones thyroïdiennes. La TSH stimule la production et la sécrétion de la T3 et la T4 par la stimulation des différentes étapes de la synthèse des hormones thyroïdiennes, en régulant entre autre l'expression du NIS et de la TPO.

Il existe différentes isoformes de la TPO chez l'Homme qui résultent d'un épissage alternatif (Ferrand *et al.*, 2003 ; Gardas *et al.*, 1997). Le niveau d'expression de certaines isoformes est associé à diverses pathologies (Gardas *et al.*, 1997 ; Le Fourn, 2004). Par ailleurs, plus de 70 mutations du gène de la TPO chez l'Homme ont été publiées. Une étude épidémiologique a montré que l'incidence d'une déficience en TPO était de 1 pour 66 000 dans la population néerlandaise. Les mutations donnent généralement lieu à une déficience totale de l'organification de l'iode, mais une minorité de porteurs de mutation ont aussi une déficience partielle bien que la fréquence précise de ce phénotype reste inconnue. Une déficience totale en TPO est une forme bien établie d'hypothyroïdie congénitale. Dans plusieurs cas de déficience partielle de la TPO non détectée à la naissance, l'apparition de goitre est rapportée à l'âge de 8 à 19 ans (Narumi *et al.*, 2017).

3.1.2. Effets néfastes du résorcinol en lien avec la thyroïde

3.1.2.1. Effets chez l'Homme

Un ensemble de 10 rapports de cas cliniques fait état d'un goitre et des symptômes cliniques compatibles avec une hypothyroïdie sévère chez des patients exposés au résorcinol.

Dans tous les cas, une hypertrophie de la thyroïde est observée. Les symptômes cliniques comprennent généralement une fatigue, un œdème généralisé, une prise de poids, une sensibilité au froid, un goitre, une voix rauque, une dysphagie et/ou une dyspnée due au goitre. La dépression, la psychose, la perte d'audition et les troubles de la mémoire ont également été décrits (Bull & Fraser, 1950 ; Katin, 1977). Ces symptômes sont caractéristiques de l'hypothyroïdie clinique sévère (Roberts *et al.*, 2004).

Au fil des études, différentes modifications hormonales et biochimiques ont été mises en évidence :

- une diminution des hormones thyroïdiennes : faible PBI¹⁰ dans 3 cas (Bull & Fraser 1950, Hobson *et al.* 1952) ; concentration en T4 et/ou T3 faibles dans 2 cas (Berthezene *et al.* 1973, Katin *et al.* 1977),
- une absorption thyroïdienne d'iode radioactif élevée dans 3 cas (Bull & Fraser 1950, Berthezene *et al.* 1973). Une faible excrétion urinaire d'iode radioactif dans 3 cas (Bull & Fraser 1950) a également été interprétée comme un signe d'absorption élevée par la thyroïde,
- un niveau élevé de TSH dans un cas (Katin *et al.* 1977).

Des examens histologiques, disponibles dans les 3 cas décrits dans Bull & Fraser (1950) ont signalé une hyperplasie thyroïdienne avec des follicules de taille variable, le plus souvent dépourvus de colloïde. Après une phase sans exposition au résorcinol dans un cas, une vacuolisation périphérique de la colloïde est observée.

Ces paramètres sont cohérents avec une défaillance de la synthèse des hormones thyroïdiennes. La réduction du niveau plasmatique d'hormones thyroïdiennes entraîne une diminution du rétrocontrôle négatif sur l'axe thyroïdien au niveau hypophysaire et donc une augmentation de la

¹⁰ Protein-Bound Iodine : mesure de l'iode fixé aux protéines sanguines, utilisé comme indicateur de la concentration en hormones thyroïdiennes liées.

sécrétion de TSH. Cependant, ce mécanisme reste insuffisant en termes de maintien d'un niveau normal d'hormones thyroïdiennes. Il entraîne une dynamique cellulaire accélérée de la glande thyroïde, une hyperplasie et la formation d'un goitre rapporté dans les 10 cas.

Dans tous les cas, le résorcinol était appliqué par voie cutanée sous forme de crème en traitement de varices, d'ulcères cutanés et dans un cas pour un prurit. Aucun cas n'a été rapporté après 1977, ce qui peut être expliqué par la réduction importante de la concentration de résorcinol dans les traitements médicaux.

Bien que l'exposition systémique au résorcinol ou à ses métabolites n'ait été confirmée que dans un seul cas (présence de conjugués de résorcinol dans l'urine, Thomas & Gisburn 1961), une exposition externe régulière à long terme au résorcinol a toujours été rapportée. Les durées d'exposition connues varient de 3 mois à 13 ans et les doses quotidiennes sont estimées à 2 à 140 mg/kg pc¹¹/jour.

La preuve d'une relation causale entre le résorcinol et l'hypothyroïdie provient en particulier de la régression du goitre et des symptômes de l'hypothyroïdie après l'arrêt de l'exposition au résorcinol dans huit des dix cas. Dans les deux autres cas, le décès des patients (suite à une insuffisance cardiaque ou à une thrombose étendue) n'a pas permis de poursuivre les investigations. Cet élément montre que même si le résorcinol n'était peut-être pas le seul facteur d'hypothyroïdie, il en était le facteur déclenchant.

Chez neuf des sujets, le résorcinol a été appliqué sur la peau ulcérée, ce qui a probablement contribué à une absorption systémique importante du résorcinol. Chez un des sujets exposés à 2 mg/kg/j pendant 3 mois, la peau était décrite comme intacte. Trois des sujets souffraient également de pathologies sévères (insuffisance cardiaque, obésité, insuffisance rénale et diabète) et ont pris des médicaments pour traiter ces pathologies, lesquels ont pu influencer ou contribuer à l'altération de la fonction thyroïdienne et/ou modifier le métabolisme du résorcinol. Cependant, deux sujets ont été décrits comme en bonne santé générale. Aucune autre pathologie grave préexistante n'a été décrite pour quatre autres sujets.

Par ailleurs, une étude sur volontaires (Yeung et al., 1983) et des études en milieu professionnel (TOMA 1978 et 1981, Roberts et al., 1990) n'ont pas permis de conclure formellement à la présence ou à l'absence d'effets thyroïdiens liés au résorcinol en raison de limites méthodologiques.

Enfin, une série d'études a établi que la prévalence de goitre localement élevée chez des enfants de l'ouest de la Colombie était liée à la présence d'agents végétaux dans l'eau potable provenant d'un puits (Gaitan et al., 1978 et 1983). Sur la base d'un abstract peu détaillé, les auteurs indiquent que parmi ces agents végétaux, plusieurs produits de dégradation d'acides humiques dont le résorcinol montrent un effet anti-thyroïdien. Ils concluent que le résorcinol est l'agent goitrogène (Gaitan et al., 1987). Un effet cumulatif avec d'autres substances antithyroïdiennes présentes dans l'eau est cependant possible. S'il est suspecté d'être le principal agent impliqué, la contribution du résorcinol dans la survenue des goitres ne peut pas être déterminée.

3.1.2.2. Effets chez les animaux de laboratoire

Effets sur la thyroïde

Par voie sous-cutanée, des effets sur la thyroïde ont été observés lorsque le résorcinol a été administré en solution aqueuse (Cheymol et al., 1951) ou huileuse et que la dose et la durée du

¹¹ poids corporel

traitement étaient élevées, en l'occurrence dépassaient 308 mg/kg/j pendant 47 jours (Doniach & Logothetopoulos, 1953; Samuel, 1955). Les effets sont caractérisés par une augmentation du poids thyroïdien et des lésions histologiques caractérisées par une déplétion en colloïde et dans certains cas une hyperhémie, une hyperplasie des cellules épithéliales et une variabilité dans leur taille et forme. Bien que les études soient généralement menées dans des conditions d'exposition variables (doses, solvant, durée) et avec un faible nombre d'animaux pour chacune des conditions expérimentales, la cohérence des résultats et l'observation concomitante d'une part de lésions histopathologiques et d'autre part du grossissement de la thyroïde indiquent que les effets peuvent être attribués au résorcinol.

Par application cutanée, des effets similaires aux résultats observés par voie sous-cutanée sont rapportés par Samuel (1955) lors de l'application d'une crème à forte concentration (12,5% de résorcinol) pendant 4 semaines. Inversement, après 3 semaines d'administration d'une crème à la même concentration, aucun effet n'est identifié sur le poids de la thyroïde par Doniach & Logothetopoulos (1953).

Par gavage, aucun effet sur la thyroïde n'est observé chez les rats F344 et les souris B6C3F1 après une exposition subchronique (90 jours) jusqu'à 520 mg/kg/j et une exposition chronique (2 ans) jusqu'à 225 mg/kg/j (NTP 1992). Chez les rats Sprague-Dawley, une diminution du poids de la thyroïde est cependant observée chez les femelles exposées à 250 mg/kg/j pendant 90 jours bien qu'aucune lésion histologique ne soit présente (rapport d'étude non publié, 2004a). A l'inverse, après un arrêt de l'exposition pendant 4 semaines, le poids de la thyroïde des femelles exposées est supérieur à celui des contrôles. L'eau a été utilisée comme solvant dans toutes ces études.

Lorsque le résorcinol est inclus dans le régime alimentaire ou l'eau de boisson, une augmentation du poids de la thyroïde ainsi que sur les hormones thyroïdiennes a été observé chez le rat après exposition à environ 2 000/2 500 mg/kg/j pendant 14 jours ou 9,9 mg/kg/j pendant 30 jours (Berthezene et al., 1979; Cooksey et al., 1985). Les effets histologiques ont été étudiés par Seffner et al. (1995) et des changements de morphologie cellulaire indicatifs de la mise en place de mécanismes compensateurs liés à une augmentation de l'activité folliculaire ont été observés à 2,5 mg/kg/j pendant 12 semaines. La diminution de l'absorption thyroïdienne en iode observée par Doniach & Fraser (1950) après une courte exposition à 2% de résorcinol dans l'eau de boisson illustre également l'induction d'effets thyroïdiens par le résorcinol lorsqu'il est administré dans l'eau de boisson.

Dans une étude préliminaire de toxicité pour la reproduction multi-génération de 2003 et une étude principale finalisée en 2005 (rapports d'études non publiés) conduites dans l'eau de boisson, des effets statistiquement significatifs sporadiques sont notés :

- dans l'étude préliminaire, une augmentation de la T3 chez les femelles F0 exposées à la plus forte dose (360 mg/l de résorcinol dans l'eau de boisson soit environ 40 mg/kg/j),
- dans l'étude principale :
 - o une diminution de la colloïde chez les mâles F0 exposés à la forte dose (3000 mg/l soit environ 300 mg/kg/j),
 - o une augmentation de la TSH chez les petits F1 mâles à PND28¹² à la dose intermédiaire de 360 mg/l (environ 40 mg/kg/j),
 - o une augmentation du poids thyroïdien et une diminution de la T4 chez les petits F2 femelles à PND21 à la dose intermédiaire d'environ 1000 mg/l (environ 237 mg/kg/j).

Une variabilité individuelle élevée des concentrations des hormones thyroïdiennes a été relevée. Cependant, la collecte de sang pour l'analyse hormonale n'était pas standardisée et a été effectuée à différents moments de la journée (de 8 h 45 à 17 h 30) alors que des variations circadiennes sont décrites pour les hormones thyroïdiennes (Jordan et al., 1980; Ahlersova et al., 1997). Cette

¹² Jour post-natal 28

variabilité supplémentaire peut avoir masqué des modifications des concentrations d'hormones, en particulier pour la TSH qui a une demi-vie courte.

Une tendance générale correspondant à une augmentation de la TSH, une augmentation de la T3 et une diminution de T4 est rapportée sous forme de variations non statistiquement significatives mais notables (> 10% de variation par rapport aux témoins, $p < 0,3$) et cohérentes en terme de tendance. Une diminution de la T4 notable mais non significative est rapportée chez les petits mâles F2 (-19%, $p = 0,184$). A l'inverse, une augmentation est observée chez les petits F1 à PND4 dans l'étude préliminaire (+34%, $p = 0,053$). En raison du caractère immature du système thyroïdien avant PND14/15 et de l'incertitude sur le niveau d'exposition des petits par le lait maternel, la signification de cette observation est incertaine en terme de tendance.

Il semble que la voie d'administration du résorcinol joue un rôle prépondérant dans sa capacité à induire ou non des effets thyroïdiens. En raison de la conjugaison efficace du résorcinol par les enzymes hépatiques (Eilstein et al., 2020), l'absorption sublinguale, qui court-circuite en partie le métabolisme de premier passage du tractus gastro-intestinal, peut conduire à une métabolisation plus lente et donc à une exposition systémique plus élevée au résorcinol actif libre lorsque la substance est administrée via les aliments ou via l'eau de boisson par rapport au gavage. L'importance de la contribution de l'absorption sublinguale a été démontrée avec d'autres substances telles que le bisphénol A (Gayraud et al., 2013; Vandenberg et al., 2014). Une autre différence entre les modes d'administration réside dans le fait que le gavage, considéré comme un bolus, entraîne une exposition brève de l'animal tandis que les autres modes d'administration entraînent une exposition plus prolongée, ce qui peut avoir un impact sur le développement des effets. Cependant, il faut souligner que la thyroïde a été peu étudiée dans les études par gavage et les effets via cette voie d'exposition peuvent être sous évalués. Enfin, le gavage est peu représentatif de l'exposition au résorcinol, présent dans différents produits de consommation courante donnant lieu à une exposition au long cours.

Par inhalation, le résorcinol a induit une hyperplasie thyroïdienne chez 39% des animaux (0% chez les témoins) exposés à 220 ppm dans une étude de 90 jours, sans changement significatif du poids de la thyroïde (rapport d'étude non publié, 1977). L'hyperplasie était caractérisée par des acinis de petite taille, contenant peu ou pas de colloïde et au nombre fortement augmenté.

Effets neurocomportementaux

Des effets neurocomportementaux ont été rapportés dans deux études (rapport d'étude non publié, 2004 et rapport d'étude non publié, 2005).

Dans une étude de 90 jours réalisée par gavage en 2004 (rapport d'étude non publié), l'activité motrice n'a pas été affectée mais une augmentation de la réponse dans le test mesurant l'écartement des pattes à l'atterrissage a été observée chez les femelles exposées à des doses supérieures ou égales à 80 mg/kg p.c/j. Le test d'écartement des pattes à l'atterrissage détecte des dysfonctionnements sensorimoteurs.

Concernant des effets neuro-développementaux, dans l'étude préliminaire à l'étude de toxicité pour la reproduction menée avec une administration via l'eau de boisson (rapport d'étude non publié, 2005) des tests comportementaux ont été effectués par le biais de la batterie fonctionnelle et observationnelle (FOB¹³) chez les petits F1 exposés *in utero* et en postnatal. Une augmentation de l'activité locomotrice a été observée chez les mâles en fin de maturation sexuelle (PND60). La réponse acoustique de sursaut et la mémoire spatiale (test de nage du labyrinthe de Biel) n'ont pas

¹³ Functional Observation Battery

été affectées. Cependant, les résultats pour la mémoire spatiale auraient dû être corrigés par rapport à l'activité motrice accrue qui peut compenser un léger déficit de mémorisation et biaiser l'évaluation. Par ailleurs, en considérant les effets thyroïdiens du résorcinol et l'effet observé sur l'activité locomotrice chez les mâles dans l'étude préliminaire, on peut regretter que les effets neuro-développementaux n'aient pas été évalués dans l'étude principale de toxicité pour la reproduction dont la puissance statistique est supérieure à celle de l'étude préliminaire.

Autres effets développementaux

Une série d'études de toxicité prénatale a été menée par gavage. Aucun effet développemental significatif n'a été rapporté chez le lapin. Aucun effet significatif n'a été observé sur le poids corporel fœtal chez le rat. Chez le rat Sprague-Dawley, une augmentation non significative mais dose-reliée d'une ossification incomplète des os pariétaux et interpariétaux, est observée à des doses dépourvues de toxicité maternelle (rapport d'étude non publié, 1982a). Ces effets sont observés dans une autre étude chez le rat (rapport d'étude non publié, 2004b), avec des augmentations statistiquement significatives mais non dose-relées. Ces observations indiquent que le résorcinol affecte la croissance craniofaciale chez le rat. Par ailleurs, toutes ces études développementales ont été menées par gavage, mode d'administration jugé peu sensible.

3.1.2.3. Conclusion sur les effets néfastes en lien avec la thyroïde

Les effets du résorcinol sur la thyroïde sont démontrés chez l'Homme par l'induction d'une hypothyroïdie sévère dans un ensemble de dix rapports de cas. La réversibilité des symptômes et du goitre à l'arrêt de l'exposition montre que le résorcinol est le facteur déterminant dans la survenue de l'hypothyroïdie.

Le résorcinol est par ailleurs suspecté d'être l'agent présent dans l'eau de boisson qui explique l'incidence localement élevée de goitres chez des enfants dans l'ouest de la Colombie.

Chez les animaux, les effets du résorcinol sur la thyroïde ont été observés après exposition par voie sous-cutanée, cutanée, par inhalation ainsi que par voie orale (alimentation ou eau de boisson). Les effets observés dans les différentes études expérimentales sont cohérents entre eux et font écho aux effets thyroïdiens de résorcinol démontrés chez l'Homme. Ils sont caractérisés par des lésions histopathologiques (déplétion en colloïde, hyperplasie folliculaire), une augmentation du poids thyroïdien et une modification des concentrations en hormones thyroïdiennes selon un schéma associant une augmentation de TSH, une augmentation de T3 et une diminution de la T4.

Les lignes directrices ECHA/EFSA (2018) sur l'identification des PE dans les biocides et les produits phytopharmaceutiques établissent que :

« Using the current understanding of thyroid physiology and toxicology [...], it is proposed that the following be applied when interpreting data from experimental animals:

1) Substances inducing histopathological changes (*i.e.* follicular cell hypertrophy and/or hyperplasia and/or neoplasia) in the thyroid, with or without changes in the circulating levels of THs, would pose a hazard for human thyroid hormone insufficiency in adults as well as pre- and post-natal neurological development of offspring.

2) Substances that alter the circulating levels of T3 and/or T4 without histopathological findings would still present a potential concern for neurodevelopment »

De fait, l'induction de modifications histologiques dans la thyroïde (hyperplasie dans plusieurs études) et d'une altération de la concentration de la T4 par le résorcinol dans les études animales sont des effets adverses.

Les effets sur le développement de la fonction neurocomportementale ont été peu et mal étudiés. Des effets sur l'activité motrice ont été observés chez les mâles dans une étude préliminaire.

L'impact d'une diminution de la T4 sur le neurodéveloppement des mammifères est établi, comme explicité dans les deux AOP¹⁴ suivants récemment validés et publiés par l'OCDE en 2019:

- "Inhibition of Thyroperoxidase and Subsequent Adverse Neurodevelopmental Outcomes in Mammals" (Crofton et al., 2019; AOPWiki 42),
- "Inhibition of Na⁺/I⁻symporter (NIS) leads to learning and memory impairment" (Rolaki et al., 2019; AOPWiki 54).

Ces deux AOP relient une diminution de la T4 dans le sérum maternel avec une altération de la fonction cognitive et cette relation est considérée comme établie avec un niveau de preuve et une pertinence élevés pendant les stades fœtal et périnatal du développement du système nerveux central.

En s'appuyant sur ces AOP et sur la modification de la T4 par le résorcinol observée chez l'Homme et chez l'animal, des effets neurocomportementaux du résorcinol après une exposition développementale sont probables.

Enfin, des indications d'altérations squelettiques sont observées chez le rat exposé au résorcinol *in utero* par gavage, et sont les conséquences plausibles de l'effet anti-thyroïdien du résorcinol.

3.1.3. Mode d'action endocrinien

3.1.3.1. Données *in vitro*

Etude de l'activité sur la TPO

L'effet inhibiteur du résorcinol sur l'enzyme TPO est documenté dans plusieurs études conduites sur la TPO purifiée à partir de tissus thyroïdiens porcins, de lignées cellulaires thyroïdiennes humaines ou de fraction microsomale thyroïdienne de rat et en utilisant différents substrats (tyrosine, guaiacol, albumine bovine, substrat fluorescent Amplex Ultrared, luminol).

Une inhibition de la TPO a été identifiée dans toutes les études et les systèmes utilisés, avec des niveaux d'inhibition variables. L'inhibition la moins puissante a été mesurée dans des microsomes de rat ($IC_{50}^{15} = 253 \mu M$, Paul et al. 2014) tandis qu'une étude ultérieure utilisant un protocole identique a montré une activité inhibitrice beaucoup plus élevée ($IC_{50} = 0,025 \mu M$, Paul Friedman et al. 2016). Une différence de pureté du résorcinol a été mentionnée par les auteurs comme une explication possible de l'écart dans les résultats, mais peut difficilement expliquer la forte variabilité des valeurs d'inhibition de la TPO.

Des valeurs intermédiaires d'inhibition ont été rapportées par Lindsay et al. (1992) ($IC_{50} = 0,3 \mu M$) et Taurog (1970), (IC_{50} allant de 0,17 à 0,71 μM selon le système de test utilisé) chez le porc ainsi que par Jomaa et al. (2015) (IC_{50} allant de 5 à 18,7 μM) pour la TPO porcine et humaine.

Sur la base des activités de la TPO de porc et de rat mesurées en parallèle sur 12 substances chimiques n'incluant pas le résorcinol, Paul et al. (2014) ont conclu à des activités inhibitrices similaires chez l'Homme et le rat, suggérant une sensibilité de la TPO aux expositions chimiques analogue entre les deux espèces. Enfin, dans l'étude de Jomaa et al. (2015), la capacité du résorcinol à inhiber la TPO provenant de la lignée thyroïdienne humaine Nthy-ori 3-1 dans laquelle l'expression relative du gène de la TPO a été précédemment quantifiée, était similaire à celle provenant de cellules porcines.

Bien que les variations observées puissent en partie refléter l'hétérogénéité des conditions expérimentales ainsi qu'une variabilité inter-individuelle, elles restent partiellement inexplicées.

¹⁴ Adverse outcome pathway

¹⁵ Dose inhibant 50% de l'activité de l'enzyme

La puissance de l'activité d'inhibition de la TPO peut être estimée par comparaison (Table 1) avec des inhibiteurs puissants connus de la TPO tels que le propylthiouracyle (PTU) et le methimazole (MMI) qui sont utilisés chez l'Homme comme médicaments pour cette propriété. Ces inhibiteurs ont été utilisés comme contrôle positifs dans plusieurs études et confirment la sensibilité et l'adéquation des systèmes d'essai utilisés.

Table 1: Constantes d'inhibition du résorcinol comparées à celles d'inhibiteurs connus de la TPO, le MMI et le PTU

Référence	Classement (IC ₅₀ en µM)
Taurog 1970 ^a	Résorcinol (0.75) > MMI (7.9)
Lindsay <i>et al.</i> , 1992	Résorcinol (0.27) > MMI (4.2) > PTU (7.2)
Paul <i>et al.</i> , 2014	MMI (0.025) > PTU (0.12) > résorcinol (253)
Jomaa <i>et al.</i> , 2015 ^b	MMI (4.0) > résorcinol (5.0) > PTU (16.4)
Paul Friedman <i>et al.</i> , 2016	Résorcinol (0.025) > MMI (0.06) > PTU (0.23)

^a Résultats par iodation de l'albumine bovine mais classement identique dans les autres essais de l'étude

^b Résultats par test luminol sur cellules humaines mais classement identique dans les autres essais de l'étude

À l'exception de Paul *et al.* (2014) qui signalent une activité inhibitrice exceptionnellement faible, le résorcinol a une activité supérieure ou intermédiaire à celle du MMI et/ou du PTU dans toutes les autres études. Le résorcinol peut donc être considéré *in vitro* comme un inhibiteur de la TPO puissant par comparaison à des composés pharmaceutiques dont l'effet *in vivo* chez l'Homme est avéré.

Les résultats de Divi et Doerge (1994) indiquent que l'inhibition de la TPO par le résorcinol est influencée par la concentration en iode dans le milieu, une concentration plus élevée en iode réduisant l'inactivation.

Autres études *in vitro* liées à l'axe thyroïdien

Aucun effet direct du résorcinol sur l'expression génique de NIS dans la lignée cellulaire thyroïdienne de rat PCCL3 n'est observé (Waring *et al.*, 2012) mais des résultats contradictoires sont rapportés concernant l'effet du résorcinol sur l'absorption d'iode dans des explants thyroïdiens (Berthezene *et al.*, 1979, Lindsay *et al.*, 1992, Gaitan *et al.*, 1995).

De manière cohérente avec l'inhibition de la TPO, le résorcinol inhibe l'incorporation de l'iode dans les hormones thyroïdiennes et ses précurseurs dans des tissus thyroïdiens porcins (Berthezene *et al.*, 1979, Cooksey *et al.*, 1985, Lindsay *et al.*, 1992).

Le résorcinol n'a pas d'effet sur les voies de signalisation d'AMPC¹⁶ dépendantes de la TSH (Santini *et al.*, 2003). Le résorcinol montre un effet agoniste des hormones thyroïdiennes T3/T4 dans deux tests T-screen à des concentrations supérieures ou égales à 10 µM (Ghisari *et al.*, 2009, Waring *et al.*, 2012).

Etudes *in vitro* liées à d'autres axes hormonaux

Aucune activité œstrogénique ou anti-œstrogénique du résorcinol n'a été observée. Des activités antagonistes de AhR¹⁷ et AR¹⁸ ont été détectées (Krueger *et al.*, 2008). Une réponse positive a été obtenue pour l'inhibition de l'activité aromatasase par Waring *et al.* (2012). Dans le programme Toxcast de l'US EPA, le résorcinol a été trouvé actif dans 6 tests liés à la perturbation endocrinienne. L'inhibition de la TPO était la cible la plus sensible du résorcinol (cf Paul Friedman *et al.* 2016 ci-dessus)

¹⁶ Adénosine monophosphate cyclique

¹⁷ Aryl hydrocarbon receptor

¹⁸ Androgen receptor

3.1.3.2. Analyse du mode d'action de perturbation endocrinien

Les données *in vitro* fournissent des preuves solides que le résorcinol comparé aux substances de référence PTU et MMI est un puissant inhibiteur de la TPO, de systèmes cellulaires et enzymatiques d'origine porcine, murine ou humaine, indépendamment du système de test utilisé. L'effet sur la TPO est aussi corroboré par une diminution de l'organification de l'iode *in vitro* alors qu'il n'y a pas d'action directe sur le symport NIS.

La TPO est une enzyme clé d'une étape limitante de la synthèse des hormones thyroïdiennes et les conséquences de l'inhibition de la TPO sur la diminution de la synthèse des hormones thyroïdiennes et des concentrations sériques en T4 sont décrites dans l'AOP de l'OCDE relatif à l'inhibition de la TPO (Crofton et al., 2019). Les relations entre ces événements sont considérées comme bien établies, avec un niveau de preuve élevé, même si le lien quantitatif est appréhendé de façon faible à modérée. Le lien direct entre l'événement d'initiation moléculaire d'inhibition de TPO et l'événement clé de diminution de la synthèse en hormone thyroïdienne, est considéré comme solide et soutenu par plus de trois décennies de recherche sur les animaux et les humains (Cooper et al., 1982; Cooper et al., 1983; Divi et Doerge, 1994).

Dans le cas du résorcinol, les conséquences de l'inhibition de la TPO sur les hormones thyroïdiennes ont été rapportées dans certaines études expérimentales (cf. section 3.1.2.2) et chez l'Homme dans les rapports de cas dans lesquels elles ont été recherchées (cf. section 3.1.2.1).

Par conséquent, il existe des preuves solides que le mode d'action du résorcinol est initié par l'inhibition de la TPO, l'enzyme clef d'une étape limitante de la biosynthèse des hormones thyroïdiennes, avec des conséquences observées chez l'Homme et l'animal sur les concentrations sanguines en hormones thyroïdiennes, en particulier une diminution de la T4.

3.1.4. Plausibilité du lien entre les effets néfastes et le mode d'action endocrinien

Chez l'Homme, les effets observés sont compatibles avec un blocage de la synthèse des hormones thyroïdiennes. Les effets indésirables rapportés chez les animaux de laboratoire semblent plus légers. Cependant, ils sont cohérents avec la perturbation de la synthèse des hormones thyroïdiennes via l'inhibition de TPO, comme résumé dans la figure 1 ci-dessous.

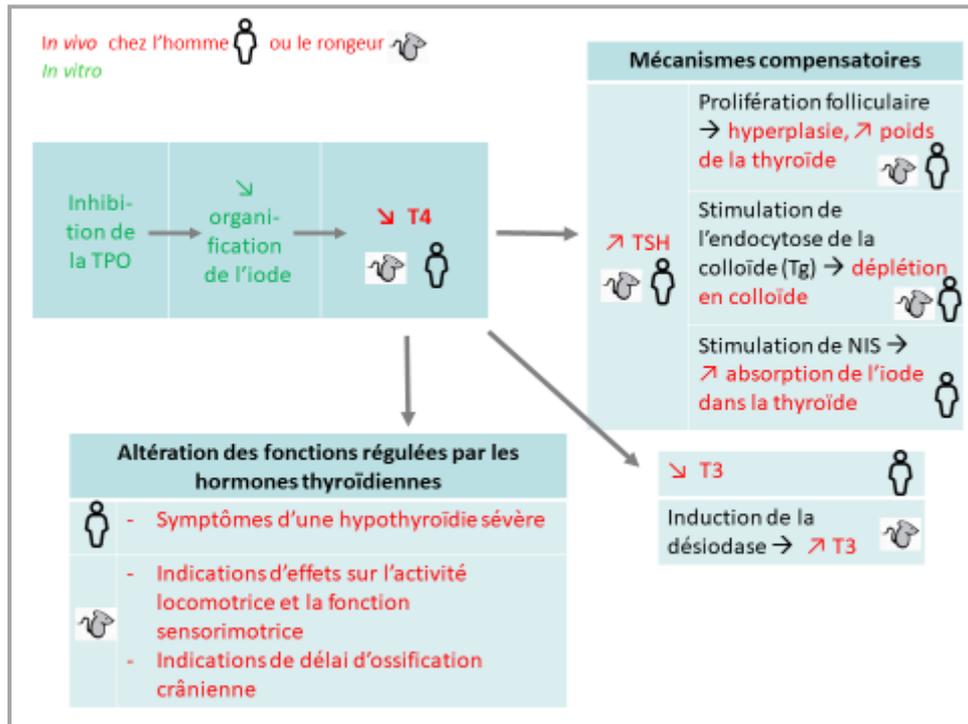


Figure 1: Lien biologique plausible entre les résultats observés après exposition au résorcinol

La diminution de T4 est une conséquence directe de l'inhibition de la synthèse des hormones thyroïdiennes consécutive à l'inhibition de la TPO. L'augmentation du rapport MIT/DIT observé chez le rat indique également que le processus d'organification conduisant à la synthèse des hormones thyroïdiennes est perturbé.

L'ensemble des paramètres est conforme au schéma physiopathologique classique des mécanismes compensateurs thyroïdiens visant à augmenter la synthèse des hormones thyroïdiennes pour faire face à une diminution de leurs concentrations sanguines. Les mécanismes compensateurs mis en place en réponse à une augmentation de la sécrétion de TSH due à la suppression partielle du rétrocontrôle négatif des hormones thyroïdiennes ne permettent pas de rétablir une fonction thyroïdienne normale à cause de l'inhibition directe de l'activité TPO. Ces mécanismes compensateurs accélèrent néanmoins la dynamique cellulaire de la glande thyroïde. La déplétion en colloïde observée chez l'Homme et chez le rat est cohérente avec la stimulation de l'endocytose de la Tg qui est augmentée en réponse à l'augmentation de la TSH. Chez l'Homme, l'absorption accrue d'iode par la glande thyroïde, est probablement liée à une stimulation de l'expression de NIS par la TSH, en absence d'effet direct sur NIS selon les données *in vitro* décrites plus haut.

Les effets observés chez l'animal et chez l'Homme sont donc généralement cohérents entre eux et avec le mode d'action identifié. Des observations divergentes sont cependant rapportées en ce qui concerne la T3. Chez l'Homme, une diminution est observée dans un cas (Katin et al., 1977) et est compatible avec une inhibition sévère de l'organification sur une longue période. Chez le rat, une tendance à l'augmentation est notée. Environ 80% de la T3 circulant dans le sérum provient de la désiodation hépatique de la T4. La concentration en T3 dans le sérum ne reflète donc pas uniquement le taux de synthèse de T3 par la thyroïde. Une induction de la désiodase et en particulier de la désiodase 2 a été observée en réponse à des hypothyroïdies (Peeters & Visser, 2017). L'observation d'une augmentation en T3 chez le rat pourrait donc résulter de l'activation de la désiodase 2, notamment au niveau hépatique, en réponse à la diminution en T4.

Un schéma physiopathologique similaire a été établi chez l'Homme en cas de mutation du gène de la TPO entraînant une activité résiduelle modérée (environ 30%) de cette enzyme (Narumi et al., 2017). Suite à la détection d'un goitre à l'âge de 8 à 19 ans, l'évaluation de la fonction thyroïdienne a montré une légère élévation des taux sériques en TSH, des taux sériques en T4 normaux ou légèrement bas, un rapport T3/T4 sérique élevé, des taux sériques élevés de thyroglobuline et une absorption thyroïdienne élevée de ^{123}I . Ces observations sont conformes au schéma physiopathologique établi à partir des effets observés chez les animaux de laboratoire exposés au résorcinol et indiquent qu'une inhibition modérée de la TPO peut entraîner un goitre à long terme chez l'Homme.

Une augmentation de la mesure de l'écartement des pattes à l'atterrissage, indiquant un dysfonctionnement sensorimoteur, a été observée chez les femelles directement exposées au résorcinol. Une augmentation de l'activité locomotrice a été observée chez les mâles exposés à la fois *in utero* et en postnatal. Le système nerveux, en particulier pendant sa phase de développement, est une cible sensible à la perturbation de l'homéostasie thyroïdienne.

La relation entre l'inhibition de la TPO, la diminution des niveaux de T4 dans le sérum et l'altération des fonctions cognitives est établie avec un niveau de preuve élevé dans l'AOP de l'OCDE relatif à l'inhibition de la TPO (figure 2, Crofton et al., 2019).

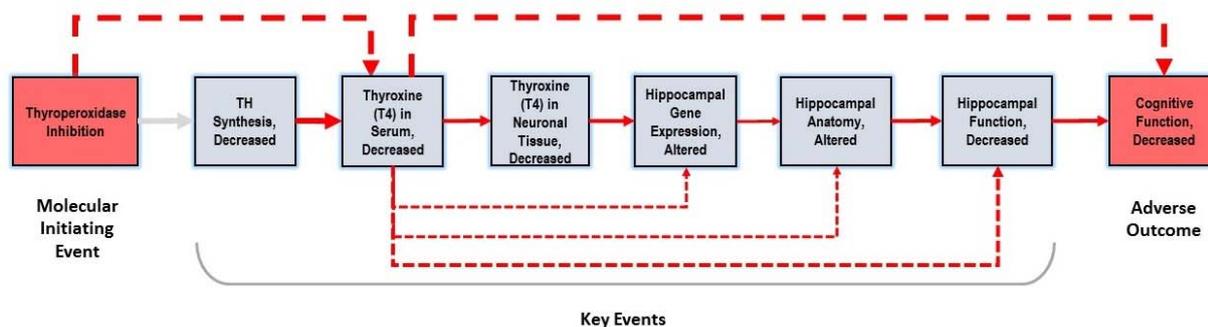


Figure 2: AOP relatif à l'inhibition de la TPO pouvant générer des effets neuro-développementaux chez les mammifères (Crofton et al., 2019)

Il a été démontré qu'une modification de la concentration en hormones thyroïdiennes au cours du développement peut entraîner des modifications à long terme des structures neuronales, parmi lesquelles celles impliquées dans l'activité locomotrice, avec des répercussions fonctionnelles possibles chez l'enfant et à l'âge adulte (Zoeller & Rovet, 2004). Il est donc biologiquement plausible que les effets observés chez l'animal après exposition au résorcinol résultent d'une perturbation de la thyroïde.

Des indications de retard d'ossification craniofaciale sont observées dans les deux études prénatales chez le rat par gavage. Ces variations squelettiques « courantes » ne sont généralement pas suffisantes pour justifier une classification selon le Règlement CLP car elles sont généralement pas considérées comme des effets néfastes sur le développement osseux. Il faut rappeler que le squelette, en particulier celui du crâne, est extrêmement sensible aux hormones thyroïdiennes, qui ont des effets profonds sur le développement osseux, la croissance linéaire et l'entretien des os adultes (Basset & Williams 2016). La croissance osseuse du crâne se produit principalement au niveau des sutures crâniennes et des synchondroses. Les hormones thyroïdiennes régulent le métabolisme et agissent à toutes les étapes du développement, de la différenciation et de l'entretien du cartilage et des os en interagissant avec l'hormone de croissance et le facteur de croissance analogue à l'insuline 1. L'excès de thyroxine est associé à des troubles de la croissance craniofaciale chez l'Homme et la souris (Howie et al., 2016; Durham et al., 2017; Kesterke et al., 2018). Les

modifications squelettiques observées chez le rat sont donc plausiblement la conséquence de l'effet anti-thyroïdien du résorcinol.

Sur la base de l'état actuel des connaissances en endocrinologie et en physiologie, la plausibilité que les effets indésirables observés après exposition au résorcinol chez l'Homme et chez l'animal soient la conséquence de son mode d'action endocrinien via l'inhibition de la TPO est forte.

3.1.5. Pertinence des effets PE pour l'Homme

La capacité du résorcinol à inhiber la synthèse de la thyroxine et à induire des effets indésirables sur la fonction thyroïdienne a été établie chez l'Homme dans un ensemble de rapports de cas. *In vitro*, l'inhibition de la TPO par le résorcinol a été confirmée dans des lignées cellulaires thyroïdiennes humaines par Jomaa et al. (2015).

Des effets sont également observés chez des animaux de laboratoire utilisant des voies d'exposition adéquates pour caractériser les effets néfastes pertinents pour l'Homme. De plus, le domaine d'applicabilité taxonomique de l'AOP validé par l'OCDE en relation avec l'inhibition de la TPO (Crofton et al., 2019) couvre à la fois le rat et l'Homme avec un niveau de preuve élevé. Cet élément appuie la pertinence pour l'Homme des effets du résorcinol qui ont été observés chez les rongeurs.

Ces données fournissent une preuve sans équivoque que les propriétés et les effets PE du résorcinol sont pertinents pour l'Homme.

3.1.6. Conclusion sur le caractère perturbateur endocrinien thyroïdien du résorcinol

Il est bien établi sur la base d'une série de rapports de cas, dans lesquels les symptômes ont régressé lors de l'arrêt de l'exposition au résorcinol, que le résorcinol induit une hypothyroïdie sévère et altère les fonctions thyroïdiennes chez l'Homme. **Les propriétés PE du résorcinol conduisant à une hypothyroïdie sévère ont été démontrées sans ambiguïté chez l'Homme.**

Des résultats cohérents sont également rapportés dans plusieurs études expérimentales utilisant des voies d'exposition sous-cutanée ainsi que par inhalation et par voie orale (alimentation ou eau de boisson). Ces résultats, en particulier les changements histopathologiques dans la thyroïde et les changements dans les niveaux circulants de T3 ou T4 sont considérés comme des effets adverses, conformément aux recommandations ECHA/EFSA (2018) sur l'interprétation des données expérimentales.

L'inhibition de la TPO, une enzyme clé de l'étape limitante de la synthèse des hormones thyroïdiennes, est établie *in vitro* de façon concordante en utilisant plusieurs modèles expérimentaux.

Dans l'ensemble, les effets observés chez l'Homme et chez le rat sont en totale cohérence avec le mode d'action *via* l'inhibition de la TPO. Sur la base des connaissances actuelles, la plausibilité biologique d'un lien de causalité entre l'inhibition de la TPO, la perturbation des taux d'hormones thyroïdiennes et les effets adverses liés à de faibles taux d'hormones thyroïdiennes est forte. Par ailleurs, un AOP validé récemment décrit la relation entre inhibition de la TPO, hypothyroïdisme et altération neurodéveloppementale due à l'hypothyroïdisme maternelle comme présentant un niveau élevé de preuves pour l'Homme (Crofton et al., 2019). La validation de cet AOP permet de

considérer que des données expérimentales évaluant le (neuro)développement ne sont pas nécessaires pour considérer ces effets sérieux comme probables, d'autant que des alertes ont été observées dans des études préliminaires ou menées via des voies d'expositions peu sensibles pour détecter les effets du résorcinol.

Sur la base d'une analyse du poids des preuves des données et connaissances disponibles, il est conclu que le résorcinol peut induire des effets graves sur la santé humaine *via* une perturbation de la thyroïde. Le résorcinol remplit ainsi l'ensemble des éléments de la définition d'un perturbateur endocrinien telle que décrite par le groupe consultatif d'experts de la Commission Européenne (JRC 2013), en lien avec la définition formulée par l'OMS/IPCS en 2002.

Le résorcinol peut être considéré comme un perturbateur endocrinien avéré chez l'homme.

3.2. Démonstration d'un niveau de préoccupation équivalent à une substance CMR

Les rapports de cas humains constituent un élément majeur de l'identification des effets PE du résorcinol. Ils ont été identifiés dans des conditions d'exposition spécifiques. L'identification des effets et du mode d'action PE d'une substance est strictement basée sur ses propriétés intrinsèques et non sur des considérations de risques. Cependant, dans le cadre de la discussion du niveau de préoccupation, la question se pose de déterminer si les propriétés de perturbation endocrinienne identifiées en situation d'exposition humaine particulière peuvent se manifester dans des conditions d'exposition différentes (Welsch 2008b). La pertinence de ces effets dans des conditions plus courantes est discuté comme un élément initial de préoccupation.

La préoccupation liée aux effets PE du résorcinol est ensuite discutée en lien avec les éléments de préoccupation concernant une identification SVHC, listés dans le document de travail de l'ECHA (ECHA, 2012).

Pertinence des effets observés pour des expositions humaines réalistes – considérations toxicocinétiques

Comparaison avec les composés de référence PTU et MMI

Le résorcinol possède *in vitro* une activité inhibitrice de la TPO puissante, du même ordre de grandeur que celles du PTU et du MMI qui sont utilisées comme médicament antithyroïdien chez l'Homme. Des aspects toxicocinétiques doivent néanmoins également être considérés pour extrapoler à la situation *in vivo*.

Le résorcinol est métabolisé rapidement chez le rat et le lapin par voie orale et excrété dans l'urine (90-93% en 24h) principalement sous forme de conjugué monoglucuronide (Garton et al. 1949; Kim et Matthews 1987). Des demies-vies de 55 et 22 min ont été mesurées *in vitro* sur fractions microsomiales de cellules hépatiques humaines et sur cultures primaires d'hépatocytes humains (Eilstein et al., 2020). Genies et al. (2019a) ont également observé que 23 à 90% du résorcinol absorbé est conjugué localement au niveau de la peau humaine *in vitro* après 24h. Une clairance totale importante de 139 ml/min a été estimée chez l'Homme à l'aide d'un modèle pharmacocinétique physiologique intégré à un modèle pharmacodynamique (PBPK / PD) simulant l'ingestion orale. Cette clairance rapide est intermédiaire à celle du PTU (270 ml/min) et du MMI (81 ml/min) (Leonard

et al., 2016) et une métabolisation rapide ne permet donc pas d'exclure la survenue d'effet chez l'Homme. Motonaga et al. (2016) ont cependant établi que le PTU et le MMI présentent chez le rat une tendance à l'accumulation dans la thyroïde, ce qui n'est pas observé dans le cas du résorcinol, de sorte que la comparaison de la puissance relative du résorcinol au PTU et MMI *in vivo* est difficile en l'absence de données d'exposition systémique chez l'Homme et l'animal.

Cependant, si la métabolisation du résorcinol est importante, elle n'est pas totale. En effet, le résorcinol libre est détecté dans les urines 24h après administration par voie orale (11% dans Garton et al., 1949 ; 1-5 % dans Kim & Matthews, 1987). *In vitro*, le résorcinol libre constitue 100% de la dose absorbée après 2h et 10 à 77% après 24h sur peau humaine (Genies et al., 2019b) et, ce qui témoigne d'une métabolisation lente. De plus, nous ne connaissons pas les propriétés PE des métabolites du résorcinol.

Une exposition systémique au résorcinol par différentes voies d'administration ne peut donc être exclue, comme par exemple, par contact avec la muqueuse buccale (bains de bouche contenant du résorcinol) qui court-circuite en partie un effet de premier passage hépatique.

Comparaison des effets humains et expérimentaux du résorcinol

Les rapports de cas humains qui constituent un élément majeur de l'identification des effets PE du résorcinol résultent d'une exposition cutanée subchronique ou chronique à des doses quotidiennes de 2 à 140 mg/kg/j. Dans neuf des dix cas, la peau exposée était lésée, ce qui pourrait avoir augmenté la disponibilité systémique du résorcinol. Pour l'Homme, ces conditions d'exposition peuvent être considérées comme exceptionnelles.

Tout d'abord, il faut noter que si les conditions d'exposition étaient particulières, les effets dans les cas humains rapportés étaient sévères. Le résorcinol induit également des effets thyroïdiens néfastes dans les études expérimentales chez l'animal par des voies et à des doses différentes. Les effets observés chez l'animal sont cependant moins sévères que ceux observés chez l'Homme. Plusieurs éléments doivent être considérés concernant la différence de gravité entre les effets observés chez l'Homme et ceux observés expérimentalement.

- Incertitudes sur la survenue et la fréquence d'hypothyroïdies plus légères chez l'Homme
Contrairement à l'hypothyroïdie sévère qui a des manifestations caractéristiques chez l'Homme telle que la présence d'un goitre, de nombreux symptômes d'une hypothyroïdie plus légère tels que la fatigue, la prise de poids, la peau sèche ne sont pas spécifiques de cette pathologie. Les cas moins sévères d'hypothyroïdie « subcliniques » sont généralement sous-diagnostiqués (Andersen, 2019). Par ailleurs, il n'existe pas d'étude épidémiologique de qualité explorant le lien entre la fonction thyroïdienne et l'exposition au résorcinol. Les données humaines ne permettent pas d'explorer l'induction d'effets thyroïdiens modérés et ne permettent pas d'écarter un effet chez l'Homme dans des conditions d'expositions différentes de celles rapportées.
- Considérations toxicocinétiques

L'exposition systémique maximisée dans les cas humains par l'application sur peaux lésées n'explique pas les différences et la pertinence d'autres voies d'exposition ne peut être exclue. L'application de résorcinol sur peau lésée dans la plupart des cas humains accroît très probablement son absorption cutanée et modifie sa métabolisation, et ce même si ces phénomènes n'ont pu être quantifiés. Les doses d'exposition internes dans les cas humains n'ont en effet pas été documentées. Dans les cas humains, les effets ont été induits par des doses quotidiennes de 2 à 140 mg/kg/j pendant 3 mois à 13 ans. Dans les études expérimentales, des effets sont observés à partir de 40 mg/kg/j dans l'eau de boisson dans l'étude de toxicité de la reproduction et l'absorption par voie orale est elle-aussi importante

sur 24h. La différence de sensibilité entre l'administration par gavage ou par d'autres modes d'exposition orale contournant partiellement la métabolisation de premier passage hépatique soutient l'importance de la cinétique d'absorption et de métabolisation du resorcinol dans la survenue et la sévérité des effets.

L'observation d'effets néfastes thyroïdiens chez l'animal par plusieurs voies d'exposition pertinentes pour l'Homme en particulier par inhalation et voie orale confirment la capacité du resorcinol à induire des effets thyroïdiens dans des conditions d'exposition différentes de celles établies dans les rapports de cas humains. Enfin, l'implication possible du resorcinol présent dans l'eau potable dans l'incidence infantile élevée de goitres localement dans l'ouest de la Colombie va dans ce sens.

Une étude récente de biosurveillance (Porrás et al., 2019) montre qu'il existe chez l'Homme une variation des concentrations urinaires en resorcinol total dans les sous-populations étudiées. Si la relation avec les sources d'exposition avérées ou supposées n'est pas bien caractérisée, des variations entre sexe sont observées ainsi que des variations au cours du temps chez des travailleurs industriels utilisant du resorcinol (exposition professionnelles). L'hypothèse d'une différence d'usage des cosmétiques est suggérée pour expliquer les disparités entre homme et femme. L'exposition à différentes sources de resorcinol en circonstances réelles peut donc avoir un impact sur l'exposition interne en resorcinol.

Cet élément est à mettre en perspective avec les faibles concentrations systémiques en resorcinol libre qui sont mesurées dans les études expérimentales, alors que des effets sont induits (Rapports d'étude non publiés, 2004a et 2005). La possibilité que le resorcinol puisse induire des effets chez l'Homme dans des conditions d'exposition réelles ne peut donc pas être exclue sur des bases toxico-cinétiques.

- Durée d'exposition

Il est probable que les durées d'exposition dans les études expérimentales soient insuffisantes par rapport aux durées d'exposition des cas humains, généralement plus longues. Avec le temps, la résistance transitoire à la perturbation thyroïdienne grâce aux mécanismes de compensation est dépassée. En effet, l'induction d'un goitre nécessite une perturbation thyroïdienne prolongée. Chez des patients ayant une activité résiduelle modérée de la TPO, un goitre n'a été détecté qu'à l'âge de 8 à 19 ans (Narumi et al., 2017). Les usages du resorcinol, en particulier en tant que cosmétique ou en milieu professionnel, peuvent aboutir à des expositions humaines à long terme.

Si une exposition dans la durée est nécessaire pour l'induction d'un goitre, une perturbation thyroïdienne plus réduite dans la durée peut néanmoins avoir des conséquences néfastes si elle intervient à des périodes critiques comme le développement du système nerveux central *in utero*. Des conditions d'exposition plus courtes sont donc pertinentes pour l'induction d'effets néfastes neuro-développementaux chez l'Homme.

- Populations sensibles

Il ne peut être exclu que certains individus soient plus sensibles aux effets du resorcinol. Une sensibilité humaine accrue peut résulter de la variabilité génétique de la TPO, d'une hypothyroïdie latente pré-existante, d'un régime alimentaire pauvre en iode ou de capacités métaboliques altérées.

L'hypothyroïdie fait partie des affections endocriniennes les plus courantes. Selon les définitions utilisées, elle est estimée entre 0,2% et 5,3% en Europe (Chaker et al., 2017). Sur la base d'études épidémiologiques conduites aux Etats-Unis, Royaume-Uni et Danemark, la prévalence de l'hypothyroïdie subclinique est estimée entre 3 à 10%.

La grossesse est également une période très sensible à la perturbation de la régulation thyroïdienne en raison de besoins en iode et en hormones thyroïdiennes plus élevés associés à une sollicitation beaucoup plus importante de la fonction thyroïdienne maternelle. Dans les populations sensibles, toute perturbation thyroïdienne supplémentaire par le resorcinol pourrait contribuer à déclencher ou aggraver des effets néfastes.

Les effets induits par le résorcinol chez l'Homme et chez l'animal démontrent donc de façon complémentaire que la survenue d'effets dans d'autres conditions d'exposition plus courantes que celle d'une exposition médicamenteuse choisie et contrôlée ne peut être exclue. Par ailleurs, des populations et des périodes critiques sont associées à une sensibilité particulière.

Type et sévérité des effets

L'hypothyroïdie a des implications cliniques sur presque toutes les fonctions physiologiques. Si les hypothyroïdies sévères sont rares de nos jours, elles se manifestent principalement par :

- un myxoedème
- une peau pâle et froide,
- une prise de poids modérée par rétention de fluides, une diminution de l'appétit, une diminution de l'activité péristaltique résultant en une constipation fréquente,
- des fonctions intellectuelles lentes, des humeurs dépressives et des pertes d'audition,
- une raideur musculaire,
- une diminution de la formation osseuse
- une altération du métabolisme des androgènes et estrogènes avec des conséquences possibles sur la fonction reproductive
- une diminution du métabolisme énergétique

Il s'agit d'une affection grave et la capacité du résorcinol à induire ou à aggraver une hypothyroïdie sub-clinique qui peut être pré-existante soulève des préoccupations importantes.

Dans l'espèce humaine, la synthèse d'hormones par la glande thyroïde foetale ne commence que pendant le troisième trimestre et le développement foetal du cerveau avant ce stade repose entièrement sur les hormones thyroïdiennes maternelles qui contrôlent la prolifération des cellules neurales progénitrices, leur division cellulaire asymétrique, leur migration et différenciation en neurones. Des altérations du développement, en particulier du développement du système nerveux central du fœtus, résultant de faibles taux maternels en hormones thyroïdiennes, ont été associées à de sérieux problèmes de santé tels que des altérations cognitives et motrices et des troubles autistiques.

Réversibilité

Bien que réversible, l'hypothyroïdie soulève des préoccupations en raison du délai d'apparition des symptômes. Les effets thyroïdiens peuvent être compensés pendant un certain temps, mais ils peuvent mener à des formes graves qui apparaissent après une exposition à long terme. De plus, les formes sub-cliniques de déficit thyroïdien sont plus difficiles à détecter car les symptômes ne sont généralement pas spécifiques. Cela entraîne des retards dans le diagnostic et le traitement. Le délai nécessaire à la manifestation d'effets cliniques et à leur détection précoce est illustré par les cas humains d'hypothyroïdie sévère liés au résorcinol, détectés après 3 mois à 13 ans d'exposition.

Les effets neuro-développementaux probables à la suite d'une hypothyroxinémie maternelle ont des conséquences irréversibles sur la descendance, même sans exposition directe. Ils sont considérés comme permanents et constituent une préoccupation supplémentaire importante.

Par ailleurs, l'apparition de ces effets retardés par rapport à la période d'exposition (latence d'apparition) est considérée comme une préoccupation supplémentaire.

Impact sur la qualité de vie

Les effets indésirables qui pourraient être induits ou aggravés par le résorcinol tels que décrits ci-dessus sont de nature à altérer considérablement la qualité de vie des personnes affectées.

Préoccupation sociétale

Une augmentation de l'incidence de différentes pathologies de la thyroïde, qui pourraient être en partie associées à une perturbation endocrine thyroïdienne, a été observée dans les dernières années en particulier pour l'hypothyroïdie (Mitchell et al., 2009; Leese et al., 2008; Cerqueira et al., 2011 ; Asvold et al., 2013) et pour le cancer de la thyroïde (Kortenkamp, 2012 ; WHO, 2008).

De nombreux facteurs génétiques et environnementaux sont impliqués dans la survenue de certains troubles neuro-développementaux et neurodégénératifs. Parmi ces facteurs, une perturbation thyroïdienne a été évoquée comme un possible contributeur sans qu'une association n'ait été formellement établie (Fini & Demeneix, 2019).

Par ailleurs, en considérant l'association entre altération des hormones thyroïdiennes maternelles et baisse de QI des enfants, des effets sur les fonctions cognitives de substances perturbant la fonction thyroïdienne ne peuvent être exclus (Korevaar et al., 2016; US EPA, 2019).

Le coût de ces pathologies pour les systèmes de santé et pour la société dans son ensemble, est important compte tenu également des coûts indirects de baisse de productivité (Trasande et al., 2016).

Les interrogations de la communauté scientifique sur la contribution des produits chimiques perturbateurs de la fonction thyroïdienne à l'augmentation de l'incidence de pathologies thyroïdiennes avec des conséquences lourdes pour la santé et le système de santé constituent une préoccupation importante qui trouve aussi un écho auprès de la société civile.

Possibilité de dériver une « concentration sans risque »?

Un certain nombre d'incertitudes quant à la dérivation d'une « concentration sans risque » sont identifiées compte tenu des données disponibles sur le résorcinol ainsi que des développements récents dans la compréhension des conséquences d'une perturbation de la fonction thyroïdienne :

- Le manque d'information sur les niveaux d'exposition dans les cas humains rapportés et sur l'incidence éventuelle d'hypothyroïdies moins sévères empêche d'estimer une relation dose-réponse chez l'Homme.
- La puissance de l'inhibition de la TPO est variable selon les conditions et peut être modulée par exemple par le statut en iode d'un individu.
- L'observation expérimentale d'effets parfois incohérents ou dépourvus de relation dose-réponse claire montre la complexité de la réponse en réaction à une perturbation thyroïdienne, faisant intervenir un certain nombre de mécanisme de compensation qui ne sont pas entièrement caractérisés et compris et qui pourraient être fortement variables d'un individu à l'autre.
- Compte tenu du large éventail des fonctions régulées par les hormones thyroïdiennes, il est très difficile de caractériser pleinement l'ensemble des effets et leur dose-réponse dans les études expérimentales.
- Des différences de cinétique d'absorption et de métabolisation peuvent être impliquées dans les différences de réponse entre certaines études mais sont mal caractérisées pour les différentes voies d'exposition.
- Le développement fœtal est une période critique vis-à-vis du besoin en hormones thyroïdiennes. Il a été confirmé récemment que des changements même

modestes des taux d'hormones thyroïdiennes pendant la grossesse peuvent avoir des conséquences fonctionnelles importantes. Ceci est d'autant plus inquiétant que l'incidence des pathologies thyroïdiennes semble être sous-évaluée, notamment en Europe, y compris chez les femmes enceintes (Garmendia Madariaga et al., 2014), (Andersen, 2019).

- Le résultat d'un examen approfondi de l'US EPA (2019) confirme que certaines sous-populations humaines doivent être considérées comme particulièrement vulnérables aux perturbations thyroïdiennes: les populations présentant une hypothyroïdie sub-clinique non diagnostiquée, une carence en iode alimentaire marginale, les femmes enceintes, le fœtus en développement, le nouveau-né et le jeune nourrisson.

La dérivation d'une concentration sans risque pour le résorcinol est donc associée à de fortes incertitudes, en particulier pour les populations et périodes les plus sensibles.

Sur la base de ces éléments, il est conclu qu'il existe des preuves scientifiques d'effets graves du résorcinol sur la santé humaine en relation avec ses propriétés de perturbation thyroïdienne. Ceci donne lieu à un niveau de préoccupation équivalent à celui suscité par l'utilisation des autres substances énumérées aux points a) à e) de l'article 57 du règlement REACH. Le résorcinol remplit donc le critère 57(f) pour une identification SVHC selon le règlement REACH.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail endosse l'analyse et les conclusions du CES REACH-CLP.

L'examen des propriétés de perturbation endocrinienne du résorcinol a permis de conclure sur les éléments suivants :

- Il existe des preuves solides que le résorcinol a un mode d'action endocrinien impactant la synthèse des hormones thyroïdiennes chez l'Homme et chez les animaux via l'inhibition de l'enzyme TPO, étape limitante de la biosynthèse des hormones thyroïdiennes.
- Il est démontré que le résorcinol induit une hypothyroïdie sévère chez l'Homme, lorsqu'il est administré de façon subchronique à chronique par voie cutanée sur une peau lésée. De façon cohérente avec les données humaines, plusieurs études expérimentales menées chez les animaux de laboratoire montrent que le résorcinol modifie les concentrations de T4 plasmatiques et induit des atteintes histologiques de la thyroïde. Ces observations permettent de conclure que le résorcinol a la capacité de produire des effets néfastes graves sur le système thyroïdien.
- Le mode d'action via l'inhibition de la TPO est biologiquement cohérent avec les effets néfastes du résorcinol observés chez l'animal et chez l'Homme. Les effets les plus sévères du résorcinol ont été observés chez l'Homme. La pertinence des effets et des propriétés PE du résorcinol pour l'Homme ne peut donc être mise en doute.

Le résorcinol remplit ainsi les conditions nécessaires à définir un perturbateur endocrinien selon la définition formulée par l'OMS/IPCS en 2002 et les recommandations du groupe consultatif d'experts de la Commission Européenne (JRC 2013).

Les preuves ayant été établies chez l'Homme, en lien avec les recommandations de l'avis de l'ANSES du 19 juillet 2016 relatif à la définition de critères scientifiques définissant les perturbateurs endocriniens ¹⁹, le résorcinol est un perturbateur endocrinien avéré chez l'homme.

Si les données humaines proviennent de situations d'exposition particulières, les effets sont corroborés par l'induction d'effets thyroïdiens dans les études animales par plusieurs autres voies d'administration pertinentes pour l'Homme. La prise en compte des données toxico-cinétiques ne permet pas d'exclure que le résorcinol puisse induire des effets néfastes liés à la perturbation thyroïdienne chez l'Homme dans d'autres conditions d'exposition que celle d'une exposition médicamenteuse par voie cutanée et à des doses plus faibles.

Les effets probables du résorcinol résultant de son potentiel de perturbation de la fonction thyroïdienne incluent le déclenchement ou l'aggravation d'hypothyroïdies sub-cliniques et la survenue d'effets neuro-développementaux secondaires à une exposition *in utero*.

Sa contribution à une hypothyroïdie est un effet réversible qui peut n'être détecté qu'après une longue latence potentiellement accompagnée de symptômes non spécifiques pouvant précéder la survenue de troubles plus sévères. Les effets neuro-développementaux pouvant être induits par une exposition *in utero* au résorcinol sont, eux, graves et irréversibles.

L'ensemble des effets identifiés peut avoir un impact significatif sur la qualité de vie.

Plus importante encore, la difficulté d'établir un niveau d'exposition sans risque avec une certitude suffisante soulève des inquiétudes quant à la capacité à garantir une utilisation sûre de la substance, en particulier pour les populations sensibles. En effet, on ne peut pas écarter le fait que le résorcinol, à doses environnementales ou aux doses utilisées dans les produits de consommation ou en milieu professionnel, puisse induire des dysfonctionnements thyroïdiens et ce via d'autres voies d'exposition que celles des usages thérapeutiques ayant mis en évidence ses propriétés PE. Bien que plus modérés, ils n'en seraient pas moins très préoccupants pour la santé. Par ailleurs, si l'exposition intervient lors de périodes critiques, en particulier pendant le développement fœtal, il a été en effet démontré que de faibles variations des concentrations de T4 maternelles peuvent affecter le neuro-développement de la descendance avec de lourdes conséquences. Dans l'ensemble, ces éléments conduisent à un niveau de préoccupation équivalent aux autres critères d'identification SVHC de l'article 57 du règlement REACH.

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail recommande donc l'identification du résorcinol en tant que SVHC pour ses propriétés de perturbation endocrinienne pour la santé humaine dans le cadre du Règlement REACH.

Dr Roger GENET

¹⁹ Avis du 19 juillet 2016 relatif à la définition de critères scientifiques définissant les perturbateurs endocriniens. 2016-SA-0243 ; <https://www.anses.fr/fr/system/files/SUBCHIM2016SA0133.pdf>

MOTS-CLÉS

Résorcinol / CAS 108-46-3

REACH

Substance extrêmement préoccupante / Substance of Very High Concern / SVHC

Perturbateur endocrinien / Endocrine disruptor

BIBLIOGRAPHIE

L'ensemble de la bibliographie figure dans le rapport d'identification du BPA en tant que SVHC pour ces propriétés PE pour la santé.

ANNEXE 1

Présentation des intervenants

PRÉAMBULE : Les experts membres de comités d'experts spécialisés, de groupes de travail ou désignés rapporteurs sont tous nommés à titre personnel, *intuitu personae*, et ne représentent pas leur organisme d'appartenance.

RAPPORTEURS

M. René HABERT – Professeur des universités émérite – Université Paris Diderot.

Mme Catherine VIGUIE – Directrice de recherche, vétérinaire – INRA.

COMITÉ D'EXPERTS SPÉCIALISÉS « SUBSTANCES CHIMIQUES VISÉES PAR LES RÈGLEMENTS REACH ET CLP » (2017-2020).

Président

M. Christophe MINIER – Professeur des Universités – Université de Normandie.

Vice-président

M. Fabrizio PARISELLI – Ingénieur d'étude toxicologue – CNRS.

Membres

Mme Isabelle BILLAULT – Maitre de conférences – Université Paris Sud.

M. Christophe CALVAYRAC – Maitre de conférence – Université de Perpignan Via Domitia.

Mme Marie-Laure COINTOT – Docteur en pharmacie – Ministère des Armées.

M. Richard DANIELLOU – Professeur des universités – Université d'Orléans.

M. René HABERT – Professeur des universités émérite – Université Paris Diderot.
Mme Guillermina HERNANDEZ-RAQUET – Directeur de recherche – INRA.
M. Ludovic LE HEGARAT – Chef d'unité adjoint Toxicologie des contaminants – Laboratoire de Fougères – Anses.
Mme Laura MAXIM – Chargée de recherche – CNRS.
M. Christophe MINIER – Professeur des Universités – Université de Normandie.
M. Jean-Ulrich MULLOT – Docteur en Pharmacie – Service de Santé des Armées.
Mme Laurence MUSSET – Retraitée depuis juin 2017 (auparavant Ingénieur de recherche, responsable valorisation au CNRS).
Mme Cécile QUANTIN – Professeur des universités – Université Paris Sud.
M. Bernard SALLES – Professeur de toxicologie, directeur d'unité – Université de Toulouse et INRA.
Mme Valérie SEROR – Chargée de recherche – INSERM.
M. Alain SIMONNARD – Docteur ès Sciences Pharmaceutiques – Expert toxicologue - Retraité de l'INRS (Directeur du département de toxicologie et de biométrie).
Mme Paule VASSEUR – Professeur de toxicologie, chercheur toxicologue écotoxicologue – Retraitée de l'université de Lorraine.
Mme Catherine VIGUIE – Directrice de recherche, vétérinaire – INRA.

GRUPE DE TRAVAIL « PERTURBATEURS ENDOCRINIENS »

Présidente

Mme Sakina MHAOUTY- KODJA - Directeur de recherche – CNRS.

Vice-président

M. René HABERT - Professeur des universités - Université Paris Diderot

Membres

M. Claude EMOND – Université de Montréal, Canada

M. Brice APPENZELLER - Responsable de laboratoire de biomonitoring - Centre de Recherche Public en Santé, Luxembourg

Mme Sylvie BABAJKO – Directrice de Recherche – INSERM.

M. Luc BELZUNCES – Directeur de Recherche – Laboratoire de Toxicologie Environnementale, UR 406 A&E, INRA

M. Nicolas CABATON – Chargé de Recherche – INRA.

Mme Marie-Chantal CANIVENC-LAVIER-Chargée de Recherche-INRA.

Mme Anne CHAUCHEREAU – Chargée de recherche – INSERM.

M. Nicolas CHEVALIER-Professeur des Universités-Praticien Hospitalier – Responsable du Département d'Endocrinologie, CHU de Nice & UMR U1065 INSERM.

Mme Brigitte LE MAGUERESSE-BATTISTONI - Directrice de Recherche – INSERM.

M. Christophe MINIER – Professeur des Universités - Université du Havre.

M. Luc MULTIGNER - Epidémiologiste - Directeur de Recherche - INSERM.

Mme Catherine VIGUIE – Vétérinaire – Directrice de Recherche INRA.

M. Jean-Baptiste FINI – Chargé de Recherche – CNRS – MNHN.

Mme Nicole HAGEN-PICARD – Professeur, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.

M. Laurent SACHS – Directeur de Recherche – CNRS.

M. Ludovic WROBEL – Biologiste Senior – Hôpital Universitaire de Genève.

PARTICIPATION ANSES

Coordination scientifique

Mme Elodie PASQUIER – Cheffe de Projets Scientifiques – Anses

Contribution scientifique

M. Stéphane JOMINI – Chargé de Projets Scientifiques – Anses

Mme Cécile MICHEL – Adjointe au Chef d'Unité UESC - Anses

Secrétariat administratif

Mme Patricia RAHYR – Anses

AUDITION DE PERSONNALITÉS EXTÉRIEURES

Audition ayant eu lieu le 4 novembre 2014 dans les locaux de l'Anses – Maisons-Alfort

Anthesis-Caleb, UK

M. Paul ASHFORD – Managing Director

Chris TURNER – Principal Consultant

SCAS Europe

Rick STANTON – Président (Déclarant principal dans REACH)

Sumitomo Chemical, Japan

Atsushi IRIMAJIRI – Quality Assurance Office Manager

L'Oréal, Paris

Eric DUFOUR – Management of International Regulatory Defence of Ingredients

Chemicals Compliance Division, SCAS Japan

M. Shoji SAITO – Deputy General Manager