

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 16 mars 2021

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

relatif à la « Pertinence de la ré-évaluation des risques sanitaires liés à la présence d'ions perchlorate dans les eaux destinées à la consommation humaine à la lumière des travaux de l'US EPA publiés le 23 mai 2019 »

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 juin 2019 par la Direction Générale de la Santé (DGS) pour la réalisation de l'expertise suivante : Pertinence de la ré-évaluation des risques sanitaires liés à la présence d'ions perchlorate dans les eaux destinées à la consommation humaine (EDCH) à la lumière des travaux de l'*United States Environmental Protection Agency* (US EPA) publiés le 23 mai 2019.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

Depuis 2011, l'Anses a été saisie à plusieurs reprises sur les risques sanitaires liés aux ions perchlorate dans les eaux destinées à la consommation humaine (EDCH) suite à la mise en évidence de situations de contamination de ressources utilisées pour la production d'EDCH. En 2011, l'Agence avait préconisé une valeur guide (VG) pour les ions perchlorate dans les EDCH de 15 µg.L⁻¹ pour le consommateur adulte, définie à partir de la valeur toxicologique de référence (VTR) de 0,7 µg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹, fondée sur l'inhibition de la capture de l'iode par la thyroïde et conseillé de ne pas utiliser une eau contaminée par les ions perchlorate pour la préparation des biberons des nourrissons jusqu'à 6 mois.

En 2012, dans son avis relatif aux études épidémiologiques portant sur les associations entre une exposition aux ions perchlorate dans les EDCH et la fonction thyroïdienne dans des populations spécifiques, l'Agence concluait que « les résultats des études épidémiologiques

examinées par les experts ne permettent pas de conclure quant à l'existence ou à l'absence d'une association chez les femmes enceintes ou les nouveau-nés entre les niveaux de thyroestimuline (TSH, *thyroid stimulating hormone*) et des concentrations en ions perchlorate dans les eaux de boisson [...]. L'absence d'information concernant le statut en iode des populations étudiées rend difficile l'interprétation des données épidémiologiques publiées. »

Dans son avis du 8 avril 2014 relatif à la présence d'ions perchlorate dans le lait infantile et dans les EDCH, l'Agence relevait les mêmes limites relatives aux études épidémiologiques disponibles et insistait sur la nécessité de prendre en compte le statut en iode de la population étudiée pour l'évaluation de l'impact sanitaire des ions perchlorate chez l'Homme et pour l'interprétation des données épidémiologiques publiées.

Dans son dernier avis du 26 décembre 2018, l'Agence concluait que les études épidémiologiques récentes, y compris celle de de l'Institut de veille sanitaire¹ (InVS) publiée en 2016, n'apportaient pas d'éléments conclusifs supplémentaires sur les effets biologiques ou cliniques des ions perchlorate par rapport à celles prises en compte dans les précédents avis de l'Anses (Anses 2011, 2012, 2014). Les données examinées dans cet avis n'étaient pas de nature à remettre en cause les conclusions des avis précédents de l'Anses, concernant la caractérisation des dangers et la VTR proposée en 2011 par l'Agence.

Cependant, s'agissant de l'évaluation de l'exposition aux ions perchlorate, de nouvelles données ont permis d'estimer l'exposition moyenne de la population adulte aux ions perchlorate par voie orale. Cette estimation se fondait sur les données de contamination des aliments par les ions perchlorate (recueillies par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF), dans le cadre de ses enquêtes nationales) et sur les données de contamination des EDCH pour la période 2014-2017 (produites par les Agences régionales de santé (ARS) et disponibles dans la base de données SISE-Eaux). Sur cette base, l'Anses estimait que la contribution de l'exposition liée à la consommation d'EDCH représente environ 25% de l'exposition par ingestion. Cette estimation concordant avec les données de la littérature et se rapprochant du pourcentage de 20% défini par défaut par l'OMS en 2016, l'Agence considérait nécessaire d'abaisser la part de l'exposition hydrique alors fixée à 60%, pour le calcul de la VG des ions perchlorate dans les EDCH pour les adultes. En conséquence, la VG proposée avait été abaissée à 5 µg.L⁻¹ pour la population adulte.

L'Anses soulignait par ailleurs que les données existantes de contamination des aliments étaient toutefois trop parcellaires pour caractériser la distribution de l'exposition de la population générale aux ions perchlorate par voie orale et évaluer le risque sanitaire, et recommandait de prendre en compte les ions perchlorate lors de l'étude de l'alimentation totale (EAT) 3.

En l'absence de nouvelles données de contamination des laits infantiles par les ions perchlorate, l'Agence rappelait également les conclusions de l'expertise de 2014 : « les apports journaliers en ions perchlorate, calculés sur la base des teneurs en ions perchlorate dans les laits infantiles disponibles sur le marché français, ne dépassent pas la VTR de 0,7 µg.kg p.c⁻¹.j⁻¹ pour 95% de la population des enfants âgés de moins de 6 mois

¹ Devenu Santé Publique France (SPF) le 1^{er} mai 2016

consommateurs de laits infantiles sur la base d'une concentration moyenne en ions perchlorate dans l'EDCH de $1 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ pour la reconstitution des biberons » (Anses, 2018).

Enfin, l'Anses indiquait dans ce même avis publié en 2018, au paragraphe 3.2.8 relatif aux conclusions sur le choix de la VTR, que « le groupe de travail « Évaluation des risques sanitaires associés aux paramètres chimiques des eaux destinées à la consommation humaine » (ERS EDCH) et le comité d'experts spécialisés (CES) « Eaux » estiment qu'en cas de future évaluation des risques sanitaires liés à l'ingestion d'ions perchlorate postérieure à la publication des travaux en cours de l'US EPA, il sera nécessaire de réexaminer le mode de détermination de la dose critique et de construction de la VTR des ions perchlorate. »

Contexte de la saisine actuelle

L'US EPA a publié le 23 mai 2019 des propositions de VTR pour les ions perchlorate et de valeurs de gestion dans les EDCH. Ayant adopté une méthode différente (dont une modélisation toxicocinétique-toxicodynamique) et sélectionné un effet critique différent de l'effet biologique considéré par l'ensemble des organismes établissant des VTR (Tableau I), l'US EPA suggérait parmi les trois VTR proposées, de retenir une VTR de $2,2 \mu\text{g}\cdot\text{kg p}\cdot\text{c}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$, aboutissant à une valeur de gestion de $56 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ en ions perchlorate dans les EDCH.

Par référence au paragraphe 3.2.8 et aux conclusions relatives au choix de la VTR de l'avis du 26 décembre 2018 susmentionnés et au regard des difficultés de gestion rencontrées, la DGS a saisi l'Anses pour analyser les travaux de l'US EPA relatifs à l'évaluation des risques sanitaires liés à la présence d'ions perchlorate dans l'EDCH, afin de donner aux ARS des orientations adaptées et proportionnées au risque sanitaire (Annexe 3). La VTR de l'Anses de 2011, les conclusions de l'ERS présentes dans l'avis Anses 2014 et la VG établie en 2018 pourraient être reconsidérées au regard des conclusions de l'analyse critique des travaux de l'US EPA.

Compte tenu de ces éléments, l'Anses a donc été sollicitée pour examiner à nouveau l'évaluation des risques sanitaires liés à l'ingestion d'ions perchlorate, à la lumière des travaux de l'US EPA. La présente expertise a par conséquent pour objectif final de déterminer si la VTR actuelle de l'Anses doit être maintenue et pour objectif secondaire d'élaborer une nouvelle VTR le cas échéant. S'agissant du périmètre de l'expertise, l'Anses rappelle que l'analyse de l'impact économique réalisée par l'US EPA ne faisant pas partie du champ de la saisine, celle-ci n'a pas fait l'objet d'une évaluation par l'Anses.

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 CES « Eaux » et du CES « Valeurs sanitaires de référence » (VSR), dont les compositions sont disponibles en annexe 1. L'Anses a confié l'expertise au GT *ad hoc* « Perchlorates ».

Les travaux relatifs au présent avis ont été présentés au CES « Eaux » le 10 novembre 2020, le 12 janvier et le 2 février 2021 et au CES « VSR » le 23 octobre 2020 et le 8 janvier 2021. Le projet d'avis a été validé par le CES « VSR » le 5 février 2021.

Ces travaux ont également été présentés au GT « ERS EDCH » le 27 novembre 2020 et au GT « Perturbateurs endocriniens » (PE) le 18 janvier 2021. Ces travaux sont ainsi issus de comités et de groupes d'experts aux compétences complémentaires.

M. Tim Korevaar, auteur de la publication utilisée par l'US EPA dans sa démarche (Korevaar *et al.* 2016), a répondu par mail à des questions adressées par le GT « Perchlorates ».

L'Anses analyse 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 (<https://dpi.sante.gouv.fr/>).

L'expertise a été menée sur la base des rapports de l'US EPA, des avis précédents de l'Anses et des articles scientifiques publiés depuis les derniers travaux de l'Anses. La première étape du travail du GT « Perchlorates » a porté sur l'évaluation du modèle dose-réponse biologique (*Biologically Based Dose Response* ou « BBDR »), élaboré par l'US EPA. En parallèle, des analyses des études sélectionnées par l'US EPA et l'étude clé (Korevaar *et al.*, 2016) retenue, ainsi que de l'effet critique retenu par l'US EPA ont été réalisées. En outre, l'Anses signale qu'au regard des délais impartis pour la saisine, le GT « Perchlorates » n'a pas pu vérifier le fonctionnement des scripts du modèle BBDR et s'est de ce fait concentré sur l'analyse des résultats présentés par l'US EPA.

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU GT « PERCHLORATES » ET DU CES « VSR »

3.1. Introduction

3.1.1. Physiologie de la fonction thyroïdienne

3.1.1.1. Bases physiologiques

Les hormones thyroïdiennes (HT) comprennent deux hormones principales : la thyroxine (T4), produite en totalité par la thyroïde au sein des follicules et la triiodothyronine (T3), qui provient à 20 % d'une sécrétion thyroïdienne et pour le reste de la désiodation tissulaire de la T4 (*cf. infra*). Les follicules thyroïdiens sont constitués d'un épithélium synthétisant et sécrétant les HT, les thyrocytes, et d'une cavité centrale remplie d'une protéine de stockage des précurseurs iodés des HT, la thyroglobuline formant la substance colloïde. Cette dernière contient donc des réserves importantes en iode (Figure 1 en annexe 4).

Dans la circulation sanguine, les HT sont majoritairement liées à des transporteurs spécifiques de forte affinité (la *thyroxine binding globulin* ou TBG ; la transthyrétine ou TTR) ou non spécifiques comme l'albumine. Les formes libres de T4 (*free thyroxine* ou fT4) et T3 (*free triiodothyronine* ou fT3) sont actives.

La production et la sécrétion d'HT est soumise à un contrôle hypothalamo-hypophysaire. La neurohormone hypothalamique TRH (*thyrotropin releasing hormone*) stimule la sécrétion de la TSH hypophysaire qui va stimuler les activités de synthèse, de sécrétion et de dynamique cellulaire de la glande thyroïde. Afin de garantir l'équilibre de l'axe thyroïdien, les HT exercent un rétrocontrôle négatif au niveau hypothalamo-hypophysaire (Figure 2 en annexe 4).

Les HT et leurs métabolites sont les seules molécules endogènes contenant de l'iode. Ce dernier est un oligo-élément essentiel à la production d'HT, dont la source principale est alimentaire. L'iode est transféré en grande quantité dans les follicules thyroïdiens grâce à un transporteur actif : le symporteur sodium / iodure (*sodium iodine symporter* ou NIS) exprimé sur la membrane basolatérale des thyrocytes (Figure 1 en annexe 4).

La métabolisation des HT assure un recyclage de l'iode qui, stocké dans les follicules thyroïdiens, possède une rémanence de plusieurs mois dans l'organisme.

Il existe deux voies principales de métabolisation des HT :

- la désiodation tissulaire, grâce aux désiodases de type 1 (D1), 2 (D2) et 3 (D3). Les désiodases périphériques permettent le recyclage de l'iode circulant en vue de sa recapture par la glande thyroïde ;
- une métabolisation hépatique dans lequel les HT subissent une glucurono- et une sulfoconjugaison (Visser, 1996). Les glucuronides des HT sont rapidement excrétés dans la bile et une partie subit un cycle entéro-hépatique. Néanmoins, environ 20% de la production quotidienne de T4 est éliminée dans les fèces (Peeters et Visser, 2017).

Les HT exercent une action pléiotrope dans de nombreuses fonctions telles que la croissance, le métabolisme et le développement. Elles sont nécessaires à la prolifération et la différenciation des cellules notamment dans le système nerveux central (SNC) au cours du développement.

3.1.1.2. Fonction thyroïdienne materno-fœtale

Chez l'Homme, la source des HT au cours du premier trimestre est exclusivement maternelle. La thyroïde fœtale commence à devenir fonctionnelle à partir du deuxième trimestre de la grossesse (Figure 3 en annexe 4). Cependant, le fœtus exprime les récepteurs nucléaires des HT (*thyroid hormone receptor α ou TR α et TR β*) à partir de la 9^{ème} semaine (Bernal *et al.*, 1984), ce qui suggère que les HT sont importantes avant même que le fœtus ne soit capable de les synthétiser.

On estime ainsi que l'augmentation des besoins et de la synthèse en T4 maternelle pour faire face aux besoins propres à la grossesse est de l'ordre de 50% (Glinoeer, 1997), principalement en raison des modifications physiologiques suivantes :

- l'augmentation œstrogéno-dépendante des concentrations circulantes en TBG dès le début de la grossesse, qui a pour conséquence une augmentation progressive des concentrations circulantes en T4 puis en T3 totales (Ain *et al.*, 1987) ;
- l'augmentation du débit de filtration glomérulaire qui accroît la clairance de l'iode ;
- le transfert de T4 de la mère au fœtus *via* des transporteurs spécifiques exprimés au niveau du placenta (*organo anion transporting polypeptides 1C1* ou OATP1C1, *monocarboxylate transporter 8* ou MCT8 et MCT10), qui est modulé par la D3 qui inactive la T4 en rT3 (*reverse T3* ou T3 inverse).

L'hormone chorionique gonadotrope (*human chorionic gonadotropin* ou hCG) maternelle, sécrétée par le placenta, est un agoniste faible de la TSH, ce qui contribue à la stimulation de la synthèse d'hormones T4 et T3 par la thyroïde maternelle et à une diminution transitoire des taux circulants de TSH. Même si les variations des taux d'HT libres particulièrement en début de grossesse diffèrent selon la méthode de dosage utilisée (Andersen *et al.*, 2020), il semble qu'une augmentation modérée et temporaire de la fT4 s'instaure durant le premier trimestre de grossesse puis régresse (Medici *et al.*, 2016).

La seule source d'iode chez le fœtus et le nourrisson allaité est maternelle. Les besoins en iode varient selon l'âge et les circonstances physiologiques. Ils sont de l'ordre de 100 µg.j⁻¹ chez l'enfant et de 150 µg.j⁻¹ chez l'adolescent et l'adulte. Ces besoins augmentent chez la femme enceinte ou allaitante (250 µg.j⁻¹) en raison d'une augmentation de la clairance en iode et des besoins propres du fœtus ou du nourrisson (OMS, 2007). Le symporteur NIS est exprimé au niveau du placenta et de la glande mammaire, et est essentiel pour l'apport en iode au fœtus et/ou au nourrisson. En outre, l'expression du NIS chez le fœtus est un élément important de l'ontogénèse thyroïdienne. Chez le fœtus humain, l'ontogénèse de la glande thyroïde débute par la formation de substance précolloïde. La formation de substance colloïde « mature » débute vers 10 semaines de grossesse et précède de peu le début de la synthèse des HT. La croissance des follicules thyroïdiens devient significative vers 12 semaines. L'expression du gène *slc5a5* (codant pour le NIS) dans la thyroïde fœtale augmente de façon importante et est concomitante avec le début de la formation de la substance colloïde. L'expression du gène *slc5a5* chez le fœtus vers la fin du premier trimestre de grossesse est donc un facteur limitant de la mise en place de la fonction thyroïdienne fœtale (Szinnai *et al.*, 2007). La perturbation de l'expression de ce gène ou de la fonctionnalité du NIS par une exposition à des goitrigènes, dès le début et pendant toute la grossesse, est associée à des effets néfastes sur le développement cérébral. Ceci est d'autant plus critique que la thyroïde fœtale est particulièrement sensible aux variations transitoires des apports en iode car elle possède peu de stock en iode.

Comme mentionné précédemment, les HT exercent une action essentielle dans le développement du SNC, comme en attestent les cas d'hypothyroïdie congénitale lors de défauts d'imprégnation en HT maternelles au cours de la grossesse (Morreale de Escobar *et al.*, 2004a ; Zoeller et Rovet, 2004). En effet, des changements dans la synthèse et la biodisponibilité des HT pendant la grossesse ont un effet négatif sur le développement neurologique de l'embryon à l'enfant (Giannocco *et al.*, 2020), y compris des conséquences sur le comportement et la cognition (Zoeller et Rovet, 2004). Dès la 9^{ème} semaine de grossesse, la T4 d'origine maternelle régule les processus de prolifération neuronale et le déclenchement de la migration neuronale dans le cortex cérébral, l'hippocampe et l'éminence médiane chez le fœtus (Williams, 2008 ; Morreale de Escobar *et al.*, 2004b). À partir de la 14^{ème} semaine, le fœtus contribue progressivement à l'approvisionnement en HT pendant que la neurogenèse, la migration neuronale, la croissance axonale, l'arborisation dendritique, la synaptogenèse, la différenciation des cellules gliales et la myélinisation se mettent en place (Howdeshell, 2002). À partir de la 28^{ème} semaine, la mère et le fœtus contribuent à parts égales aux niveaux d'HT disponibles pour le fœtus et ainsi à la maturation continue du SNC.

Cependant, malgré l'augmentation des concentrations circulantes en HT fœtales, la thyroïde n'est pas complètement mature avant la naissance et des concentrations sanguines d'HT maternelles insuffisantes peuvent encore provoquer des effets possiblement délétères. Après la naissance, l'enfant dépend exclusivement de la synthèse des HT par sa propre thyroïde, tandis que le processus de myélinisation, la migration des cellules granulaires dans le gyrus denté de l'hippocampe et du cervelet, des cellules pyramidales dans le cortex et des cellules de Purkinje dans le cervelet se poursuivent.

Les conditions qui affectent la disponibilité de la T4 peuvent affecter à la fois la mère et le fœtus (Springer *et al.*, 2017), y compris dans un contexte de perturbation modérée de l'homéostasie thyroïdienne.

- L'hypothyroïdie clinique (HC) est définie par des niveaux de fT4 inférieurs à la normale² et accompagnés de niveaux de TSH supérieurs à 10 mUI/L (Garber *et al.*, 2012). Son incidence varie de 0,3 à 0,5% chez les femmes enceintes (Budenhofer *et al.*, 2013).
- L'hypothyroïdie subclinique (HSC) est définie comme une élévation de la TSH (> 4,5 mUI/L) accompagnée de concentrations normales de fT4. Sa prévalence varie en fonction de la population, de la région, de l'âge et du sexe. Des études menées auprès de populations importantes dans divers pays ont fait état d'une prévalence de 3 à 17% dans la population adulte, avec des fréquences plus élevées chez les femmes et les personnes âgées (Kim *et al.*, 2014). La prévalence de HSC est élevée chez les femmes enceintes, entre 2 et 4% (Biondi *et al.*, 2012). Quand l'apport iodé est important, la fréquence de l'HSC est inférieure à 0,2% tandis que dans les pays où l'apport iodé est normal ou légèrement déficient les incidences sont de 2 à 5% (Kim *et al.*, 2014).
- L'hypothyroxinémie isolée est définie par une concentration sérique de TSH normale, associée à une concentration de fT4 diminuée. Son incidence comme sa signification et ses conséquences sont diversement estimées.

3.1.2. Effets des ions perchlorate sur la fonction thyroïdienne

L'organe cible chez l'Homme et chez l'animal des ions perchlorate (ClO_4^-) est la thyroïde où ils inhibent compétitivement l'incorporation de l'iode au niveau du NIS qui assure l'entrée des ions iodure conjointement aux ions sodium (deux ions Na^+ pour un ion I^-) et l'accumulation d'ions iodure dans les thyrocytes. Les données *in vitro* indiquent que les ions perchlorate sont de puissants inhibiteurs du NIS (Schlosser, 2016). Cet effet a également été constaté *in vivo* chez l'Homme et chez d'autres espèces (Concilio *et al.*, 2020). La concentration inhibitrice médiane (CI_{50}) chez l'Homme a été trouvée à 1,56 μM (Concilio *et al.*, 2020).

Contrairement aux thiocyanates, après leur pénétration dans la cellule thyroïdienne, les ions perchlorate ne perturbent pas les étapes ultérieures de la biosynthèse hormonale. Ces derniers pourraient interférer compétitivement avec les ions iodure au niveau de la pendrine, protéine de transport ionique (Attanasio *et al.*, 2011) qui assure le transfert de l'iode depuis la cellule folliculaire vers la substance colloïde, sans qu'à ce niveau leur impact sur d'éventuelles modifications de la physiologie thyroïdienne soit clairement établi.

² Valeurs usuelles chez l'Homme : Il est à noter que les valeurs de ce paramètre sont fonction de la technique utilisée lors de son dosage. À titre indicatif, les valeurs les plus fréquemment observées sont : 10 – 23 pmol/L, soit 8 - 18 ng/L (http://www.cnci.univ-paris5.fr/pharmacie/Constantes_biologiques_adultes_2009.pdf).

L'incorporation des iodures dans la thyroïde au niveau du NIS est l'étape limitante initiale de la synthèse des HT (paragraphe 3.1.1 et Figure 1 en annexe 4). En cas de variation d'apport en iode (excès ou déficience en iode exogène, y compris par voie alimentaire), plusieurs phénomènes de compensation intervenant aux niveaux thyroïdien, hypothalamique et hypophysaire permettent le fonctionnement normal de la thyroïde. Ces mécanismes sont dépassés en cas de diminution prolongée de l'apport en iode aux thyrocytes (Lisco *et al.*, 2020). Les états de déficience chronique en iode contribuent à la goitrogenèse et à l'accroissement de la concentration plasmatique de TSH avant que ne s'abaissent les concentrations de T4 puis aussi de T3, témoignant de l'hypothyroïdie.

Cette séquence bien décrite chez l'adulte peut être évaluée de manière pertinente et fiable par le dosage des HT circulantes. À l'état d'équilibre, en l'absence d'anomalie hypothalamo-hypophysaire et d'artéfacts méthodologiques, si la concentration en TSH est normale chez la femme enceinte, c'est que ses propres besoins en HT sont correctement assurés.

L'évaluation des besoins hormonaux du fœtus est en revanche plus indirecte et imparfaite. En raison des transferts placentaires d'HT et d'iodures (vers un embryon dépendant des seules hormones maternelles) inhérents à la grossesse, il est possible que des effets d'un inhibiteur de l'iode, même s'ils sont considérés comme négligeables chez l'adulte, ne soient pas compensés. Ceci peut être majoré en cas de carence en iode, même légère, pendant la grossesse. Dans ce contexte, évaluer les effets des ions perchlorate sur la régulation de la fonction thyroïdienne maternelle uniquement sur la base des dosages des HT et/ou de la TSH peut ne pas être pertinent (Glinioer, 1997).

Comme mentionné dans un avis précédent de l'Agence (Anses, 2014), le perchlorate de sodium peut être utilisé dans le cadre d'autorisations temporaires d'utilisation (ATU) nominatives à visée thérapeutique pour traiter des cas d'hyperthyroïdie par surcharge iodée de type 1 liée à l'amiodarone (un principe actif antiarythmique de la classe III de Vaughan-Williams), ou pour en prévenir la récurrence, ainsi qu'à visée diagnostique pour l'identification des troubles de l'organification de l'iode (test de chasse des iodures ou test au perchlorate). La posologie usuelle chez l'adulte varie de 400 à 1000 mg.j⁻¹ (Ansm, 2020 ; Bartalena *et al.*, 1996).

3.1.3. Valeurs toxicologique de référence (VTR) disponibles pour les ions perchlorate pour une exposition chronique par voie orale

En 2011, l'Anses a proposé une VTR chronique par voie orale pour les ions perchlorate de **0,7 µg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹** (Anses, 2011). Elle s'appuie sur l'étude de Greer *et al.* (2002) réalisée chez des volontaires sains (21 femmes et 16 hommes) exposés aux ions perchlorate dans l'eau de boisson à des doses de 7 – 20 – 100 et 500 µg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹ pendant 14 jours et chez lesquels une diminution de l'incorporation thyroïdienne de l'iode radiomarqué (I¹²³) a été mesurée.

À partir de 20 µg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹, une diminution statistiquement significative (16,4%) de la capture de l'iode a été observée. Néanmoins, aucune modification significative des concentrations sériques en HT n'a été mise en évidence y compris aux plus fortes doses.

La dose de 7 µg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹ a donc été identifiée comme dose sans effet observé (DSEO) ou *No Observed Effect Level* (NOEL). La VTR a été construite en appliquant un facteur d'incertitude inter-individuel (UF_H) de 10, pour prendre en compte l'existence d'individus plus sensibles (Anses 2011, 2012, 2018).

La DSEO de $7 \mu\text{g.kg p.c.}^{-1}.\text{j}^{-1}$ a été retenue pour l'élaboration de la VTR, pour les raisons suivantes :

- l'incorporation de l'iode dans la thyroïde est l'une des premières étapes de la synthèse des HT ;
- les situations cliniques d'hypothyroïdie congénitale démontrent combien le déficit en HT chez l'embryon, le fœtus ou le nourrisson impacte le développement neurocognitif. De plus, des données récentes montrent un lien entre une variation modérée des HT chez la mère pendant la grossesse et des troubles du neurodéveloppement et ce, particulièrement pendant le premier trimestre où seules les HT maternelles sont présentes (Fetene *et al.*, 2018 ; Moog *et al.*, 2017 ; Thompson *et al.*, 2018). Il apparaît, au vu de ces résultats, que l'embryon, le fœtus et le nouveau-né sont *a priori* les populations les plus sensibles sur le plan neurodéveloppemental aux effets d'une déplétion même transitoire ou modérée d'HT.

Le choix de l'effet critique, de l'étude clé, de la dose critique servant à calculer la VTR et d'un facteur d'incertitude de 10 pour la variabilité inter-individuelle (UF_H) retenus dans l'avis de l'Anses de 2011 ont également été proposés par d'autres agences dont le *National Research Council* (NRC) (2005), l'US EPA (2005), l'*Agency for Toxic Substances and Disease Registry* (ATSDR) (2009) et l'Institut national de l'environnement industriel et des risques (INERIS) (2011).

L'Anses, à l'instar des autres agences, n'a pas jugé nécessaire d'appliquer un facteur d'incertitude lié à la faible durée de l'étude clé (UF_s) au regard de la nature de l'effet critique considéré (effet biologique précurseur) et compte tenu de la non accumulation des ions perchlorate dans l'organisme.

Jusqu'aux travaux publiés en 2019 par l'US EPA, les VTR élaborées par les différents organismes étaient toutes fondées sur l'étude de Greer *et al.* (2002) (Tableau I). La principale différence entre les VTR retenues par l'Anses (2011), l'US EPA (2005), l'ATSDR (2009), l'OEHHA (2015) et l'Efsa (2014) et celles retenues par le *Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives* ou JECFA (2011) et l'OMS (2016) résidait dans l'amplitude de l'effet critique considéré. Les premiers organismes (US EPA, ATSDR, INERIS et Anses) ont retenu la plus forte dose d'ions perchlorate associée à une absence d'effet significatif sur la capture de l'iode par la thyroïde (DSEO) alors que le JECFA et l'OMS ont retenu la dose entraînant une inhibition de 50% de cette incorporation (*Benchmark Dose 50%* ou $BMD_{50L_{95}}$). L'Efsa (2014) a estimée qu'une inhibition prolongée de 50% de l'incorporation de l'iode par la thyroïde peut accroître le risque de goitre multinodulaire toxique et a retenu un niveau de réponse (*Benchmark Response* ou BMR) de 5% (valeur par défaut de BMR retenues pour les variables continues). Récemment Santé Canada a retenu un BMR de 20% fondée sur la variabilité intra-individuelle dans le test de capture d'iode radiomarqué (test de *Radioactive Iodide Uptake* ou RAIU), afin d'élaborer une valeur préliminaire dans les EDCH.

Tableau I - VTR chroniques par voie orale des ions perchlorate publiées par des Agences d'évaluation des risques sanitaires, nord-américaines, européennes ou internationale.

Organismes	NRC US EPA	ATSDR	INERIS	Anses	JECFA	EFSA	OEHHA	OMS	Santé Canada
Année	2005	2009	2011	2011	2011	2014	2015	2016	2020
VTR	RfD	<i>Minimum Risk Level (MRL)</i>	Valeur de référence	VTR	Provisional Maximum Tolerable Daily Intake (PMTDI)	<i>Tolerable Daily Intake (TDI)</i>	<i>Acceptable Daily Dose (ADD)</i>	PMTDI	Apport quotidien tolérable (AQT)
Valeur VTR ($\mu\text{g.kg p.c.}^{-1}.\text{j}^{-1}$)	0,7				10	0,3	0,37	11	1,09
Effet critique	Inhibition de la capture d'iode radiomarqué par la thyroïde								
Espèce	Homme (volontaires sains)								
Voie d'exposition	Orale (eau de boisson)								
Durée d'exposition	14 jours								
Point de départ ($\text{mg.kg p.c.}^{-1}.\text{j}^{-1}$)	DSEO = 0,007				BMD _{50L95} = 0,11	BMD _{5L95} = 0,0012	BMD _{5L95} = 0,0037	Idem JECFA (2011)	BMD _{20L95} = 0,0109
Ajustements	/							/	/
Facteurs d'incertitude	10 UF _H = 10				10 UF _H = 10	4 UF _H = 4*	10 UF _H = 10	10 UF _H = 10	10 UF _H = 10
Étude clé	Greer <i>et al.</i> , 2002								

* : En se basant sur la modélisation PBPK, qui met en évidence une différence d'inhibition de l'incorporation de l'iode d'au maximum un facteur 4, quelle que soit la population considérée, l'Efsa a appliqué un FI de 4 à cette BMD_{5L95} pour prendre en compte le volet toxicocinétique de la variabilité intra-spécifique. Aucun FI n'a été appliqué pour tenir compte du volet toxicodynamique de la variabilité intra-spécifique puisque l'Efsa a considéré qu'une inhibition de 5% de l'incorporation de l'iode n'entraînerait pas d'effet néfaste, quelle que soit la population (Anses, 2018).

3.1.4. VTR proposée par l'US EPA en mai 2019 fondée sur un effet neurodéveloppemental

Conformément aux recommandations émises par son conseil consultatif scientifique, ou *Science Advisory Board*, (SAB), afin de mieux appréhender les potentiels effets sur la santé d'une exposition environnementale aux ions perchlorate et les risques sanitaires associés, l'US EPA a généré des travaux conséquents depuis une décennie en se fondant sur le mode d'action des ions perchlorate (Figure 4 en annexe 4) et leurs effets sur les populations les plus sensibles.

L'US EPA a notamment développé à l'aide d'un groupe d'experts externes, un modèle « BBDR » pour prédire l'effet des ions perchlorate sur la thyroïde. Afin de considérer la population la plus vulnérable, l'US EPA a retenu les hypothèses suivantes : femmes enceintes au 1^{er} trimestre de grossesse avec une faible concentration sérique de FT4 (< 10^{ème} percentile), un faible apport journalier en iode (75 $\mu\text{g.j}^{-1}$) et un rétrocontrôle de TSH déficient.

L'US EPA a proposé en mai 2019 de nouvelles valeurs de VTR fondées sur une approche en deux étapes associant les résultats du modèle BBDR chez les femmes enceintes au premier trimestre de grossesse, aux données quantitatives issues d'une étude épidémiologique sur l'impact d'une diminution de FT4 maternelle lors du premier trimestre de grossesse sur le

neurodéveloppement de l'enfant objectivé par une baisse du quotient intellectuel (QI) (Figure I).

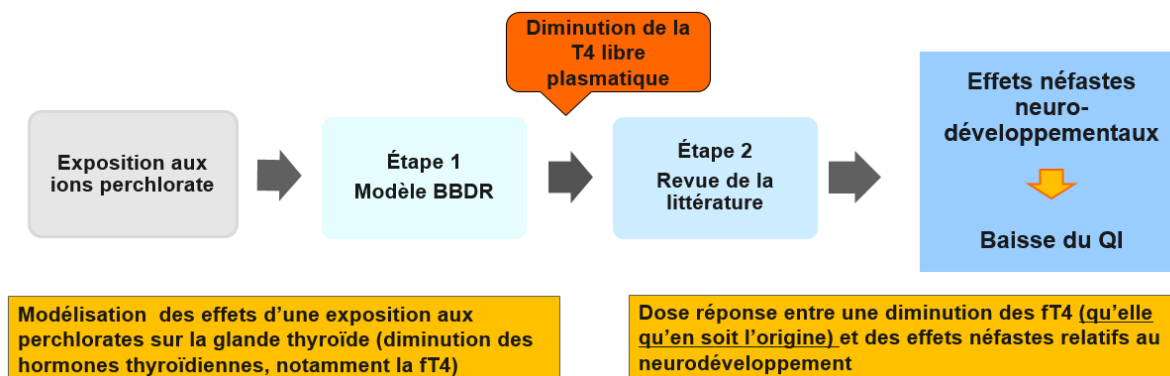


Figure I - Approche proposée par l'US EPA

Ainsi, après appariement des résultats du modèle BBDR avec la fonction dose-réponse estimée à partir d'une analyse indépendante des données de l'étude Korevaar *et al.* (2016), l'US EPA a identifié des doses critiques de 3,1 ; 6,7 et 10,8 $\mu\text{g.kg p.c}^{-1}.\text{j}^{-1}$ d'ions perchlorate correspondant à une diminution de 1, 2 et 3 points du QI, respectivement. Le QI étant normalisé pour une moyenne de 100, une diminution de 1 point équivaut à une diminution de 1% par rapport au QI moyen standardisé.

L'US EPA a ainsi proposé comme VTR, une *reference dose* (RfD) de 2,2 $\mu\text{g.kg p.c}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour des expositions chroniques aux ions perchlorate par ingestion, correspondant à une diminution de 2 points (ou 2%) de QI et une prise en considération d'un UF_H de 3. Les VTR alternatives de 1 et 3,6 $\mu\text{g.kg p.c}^{-1}.\text{j}^{-1}$ correspondant à une diminution de 1 et 3 points de QI, respectivement ont également été soumises à commentaires.

Tableau II – Valeurs de VTR chroniques par voie orale pour les ions perchlorate proposées par l'US EPA (2019)

Effet critique Étude clé	Diminution de fT4 correspondante pmol.L^{-1}	Dose critique ($\mu\text{g.kg p.c}^{-1}.\text{j}^{-1}$)	UF	VTR ($\mu\text{g.kg p.c}^{-1}.\text{j}^{-1}$)
Diminution du QI				
1%	0,21	3,1	3	RfD = 1
2%	0,41	6,7		RfD = 2,2
3%	0,61	10,8		RfD = 3,6
Korevaar <i>et al.</i> (2016) Cohorte mère-enfant		Modèle BBDR	$\text{UF}_H = 3$	

Les experts notent que la valeur de VTR proposée par l'US EPA correspondant à la prise en considération d'une diminution de 1% de QI (i.e. : 1 $\mu\text{g.kg p.c}^{-1}.\text{j}^{-1}$) est proche de la valeur retenue par l'Anses en 2011 fondée sur les données de Greer *et al.* (2002).

3.2. Analyse de la VTR proposée par l'US EPA (2019)

Les travaux du GT « Perchlorates » ont été divisés en trois étapes majeures. La première étape a consisté en l'analyse du modèle BBDR (partie 3.2.1) et la deuxième en l'analyse des travaux bibliographiques de l'Agence américaine pour identifier les études qui ont permis d'évaluer les changements incrémentiels de fT4 en rapport avec des altérations neurodéveloppementales (partie 3.2.2). À l'issue de ces deux étapes et de leurs conclusions, le GT « Perchlorates » a conduit une mise à jour bibliographique pour identifier les données portant sur les associations entre une exposition aux ions perchlorate et des effets délétères ou des modifications des paramètres thyroïdiens, publiées depuis l'avis de l'Anses du 26 décembre 2018 (partie 3.3).

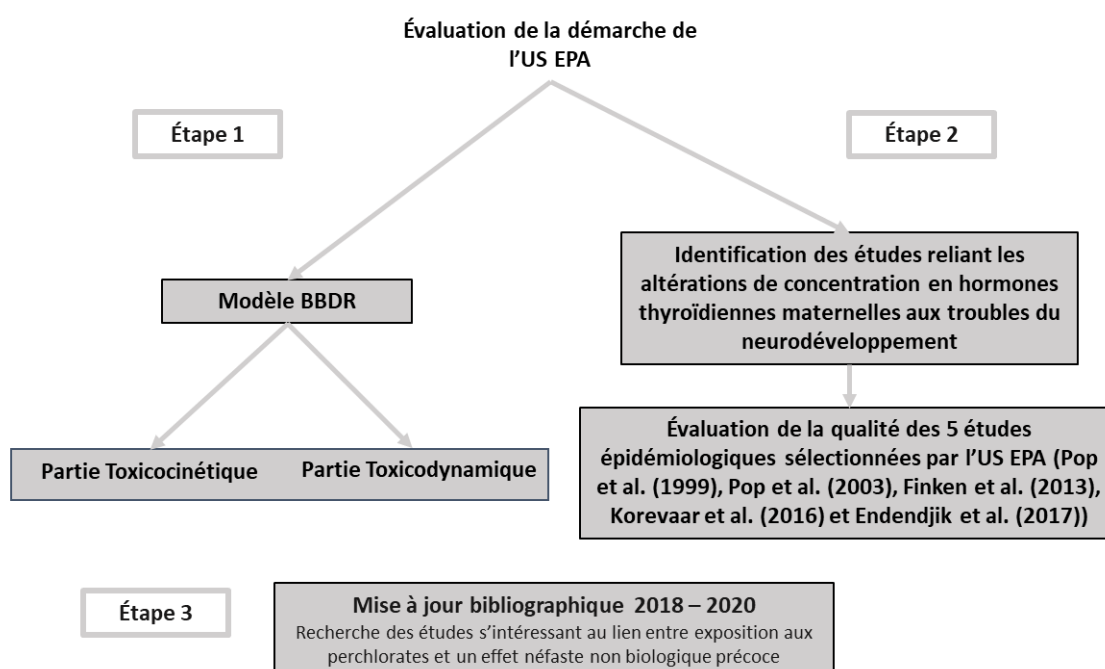


Figure II – Étapes de l'analyse de la démarche de l'US EPA

3.2.1. Étape 1 : modèle dose-réponse biologique (BBDR)

L'objectif du modèle BBDR (US EPA, 2019) est d'estimer l'impact des ions perchlorate sur la glande thyroïde, en particulier sur les concentrations sériques en HT, chez la femme en âge de procréer et chez la femme enceinte jusqu'à la 16^{ème} semaine de grossesse. Ce dernier comporte deux parties :

- une partie toxicocinétique qui permet de modéliser les processus d'absorption, distribution, métabolisme et excrétion (ADME) des ions perchlorate et iodure. Ce modèle toxicocinétique, associé à un scénario d'exposition, permet de prédire la concentration en ions perchlorate et iodure au niveau de la thyroïde ;
- une partie toxicodynamique qui modélise l'effet conjoint de la variation des concentrations sanguines d'ions perchlorate et d'iodure sur la capture d'ions iodure au niveau de la thyroïde et la production subséquente d'HT.

Le modèle BBDR a été revu par les experts du GT « Perchlorates » selon une feuille de route reprenant les principes d'évaluation de ce type de modèles par l'OMS (IPCS, 2010) rapportée en annexe 5.

En revanche, comme mentionné précédemment le GT « Perchlorates » n'a pas été en mesure, au vu des délais impartis, de vérifier le fonctionnement des scripts du modèle BBDR et s'est de ce fait focalisé sur l'analyse des résultats présentés par l'US EPA.

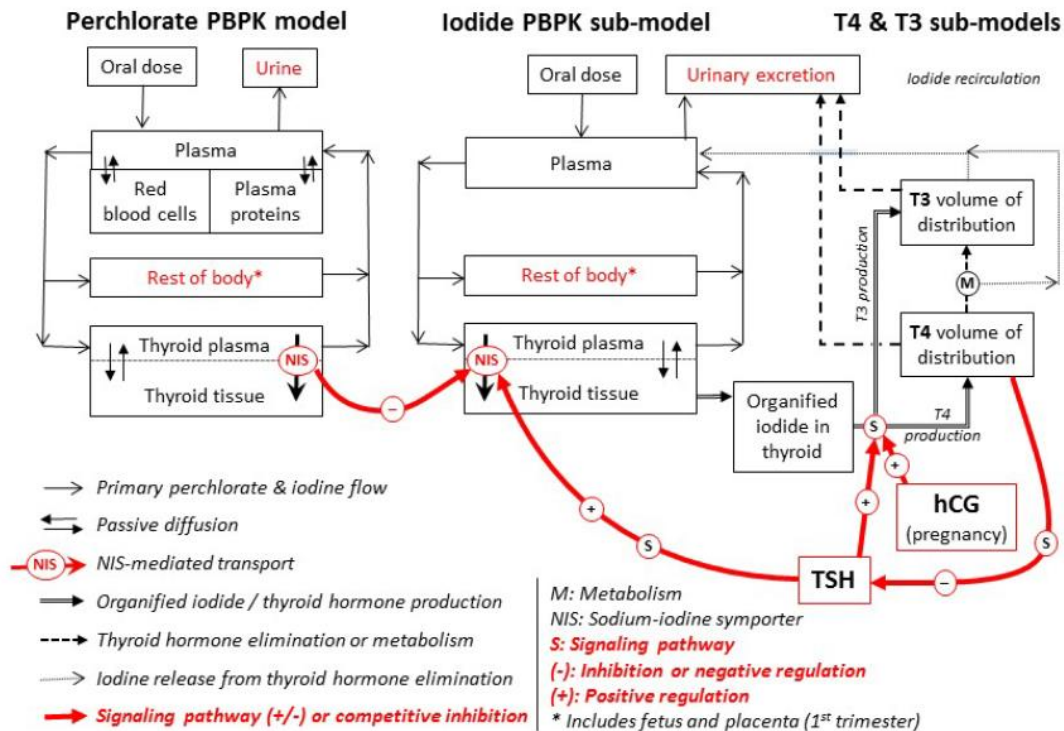


Figure III - Structure du modèle BBDR – début de grossesse (US EPA 2019a)

3.2.1.1. Partie toxicocinétique : ions perchlorate et iodure

Différentes versions des modèles toxicocinétiques pour les ions perchlorate et iodure ont été développées et révisées depuis 2005 (Merrill *et al.*, 2005 ; Clewell *et al.*, 2007 ; Lumen *et al.*, 2013). Ces modèles sont fondés sur des hypothèses semblables pour les processus ADME avec des niveaux de détail plus ou moins précis et se sont intéressés à différentes périodes (âge adulte, grossesse, allaitement, nourrisson allaité). L'US EPA s'est fondée sur ces précédents travaux pour développer le modèle BBDR présenté dans la Figure III ci-avant. Ce modèle, retenu par l'US EPA en 2019, est adapté pour la partie perchlorate de celui de Lumen *et al.* publié en 2013 dédié au 3^{ème} trimestre de grossesse et pour la partie iodure et HT du modèle dédié à l'allaitement de Fisher *et al.* publié en 2016. Ces deux modèles sont eux-mêmes des adaptations du modèle de Clewell *et al.* (2007) qui a été revu par l'US EPA en 2009.

■ Structure et processus ADME

Le modèle BBDR dans sa version de 2019 se limite au premier trimestre de grossesse. Ce modèle présente une structure simplifiée avec seulement trois compartiments : le plasma, la thyroïde et le « reste du corps » (en anglais « *rest Of the Body* », noté ROB), incluant notamment le fœtus et le placenta. L'US EPA a fait le choix de ne pas décrire le fœtus et le placenta en un compartiment distinct en raison de leurs poids négligeables lors du premier trimestre de grossesse. Par ailleurs, l'US EPA souligne aussi qu'il existe peu de données quantitatives sur la physiologie du placenta et du fœtus et sur leurs interactions biochimiques avec les ions perchlorate et iodure en début de grossesse, pour produire des prédictions avec une confiance raisonnable. L'évolution de certains paramètres physiologiques du modèle toxicocinétique lors du premier trimestre de la grossesse, tels que le poids corporel, le flux cardiaque, ou encore le volume plasmatique, est prise en compte.

Les hypothèses sur les processus toxicocinétiques et métaboliques (ADME) retenus par l'US EPA sont :

- absorption : orale à 100% pour les ions perchlorate et iodure ;
- distribution : le modèle des ions perchlorate intègre la liaison et la distribution des ions perchlorate aux protéines plasmatiques et aux globules rouges. Cette sous-compartimentalisation du compartiment plasmatique se justifie pour reproduire correctement la cinétique à court terme et pour pouvoir évaluer le modèle par rapport aux données expérimentales existantes. Cette sous-compartimentalisation n'ayant pas d'impact sur des expositions chroniques, l'US EPA a décidé de ne pas en tenir compte pour le modèle de l'ion iodure. La distribution des ions perchlorate et iodure dans le compartiment ROB est décrite comme dépendante de la perfusion plasmatique. Le transport actif des ions iodure et perchlorate par le NIS dans la thyroïde a été décrit en divisant chaque compartiment « thyroïde » en sous-compartiments sanguins et tissulaires. Les ions perchlorate et iodure entrent en compétition au niveau du plasma dans la thyroïde pour leur capture par le NIS, ce qui est décrit par une équation de Michaelis-Menten ;
- élimination : l'excrétion des ions perchlorate et iodure se fait par voie urinaire sans aucune métabolisation préalable.

■ Calibration du modèle

Le modèle toxicocinétique a été paramétré avec des valeurs de paramètres retenus par les modèles toxicocinétiques précédents, sauf pour quatre paramètres spécifiques des ions perchlorate et iodure. Ces quatre paramètres sont : i) la clairance urinaire des ions, ii) la clairance urinaire de l'ion iodure, iii) la constante d'affinité (K_m) dans l'équation de Michaelis-Menten régissant le transport du perchlorate par le NIS, et iv) la vitesse maximale (V_{max}) d'entrée de l'iodure dans la glande thyroïde. Ces quatre paramètres ont été calibrés avec les données de toxicocinétique issues de l'étude de Greer *et al.* (2002).

Comme indiqué en annexe 5, les nouvelles valeurs des quatre paramètres ont pour conséquence de prédire un effet des ions perchlorate plus important sur la capture des ions iodure au niveau de la thyroïde, en comparaison des modèles précédents. Il convient de noter que c'est le modèle femme non enceinte et non le modèle grossesse qui a été utilisé pour calibrer ces paramètres.

■ Validation du modèle

Pour la concentration sérique, deux études étaient disponibles pour évaluer le modèle des ions perchlorate (Merrill *et al.* 2005 ; Greer *et al.*, 2002), sachant que l'étude de Greer *et al.* (2002) a été utilisée pour calibrer les quatre paramètres modifiés du modèle. Dans ces deux études, les individus exposés étaient des hommes et des femmes non enceintes. Les prédictions du modèle par rapport aux jeux de données observées disponibles sont comprises dans un intervalle d'erreur d'un facteur 2, permettant donc son acceptation conformément au document guide de l'IPCS (OMS, 2010).

L'excrétion urinaire a été évaluée sur trois publications anciennes (Durand, 1938 ; Eichler, 1929 ; Kamm et Drescher, 1973) qui ont exposé des hommes. La prédiction de l'excrétion cumulée est correcte en dehors des douze premières heures, ce qui a peu d'incidence au regard d'un scénario d'exposition chronique.

■ Incertitudes liées à la partie toxicocinétique du modèle

Les données ont été obtenues sur un nombre restreint d'individus (notamment les données d'excrétion urinaire) et sur des individus adultes, hommes ou femmes non enceintes. Le modèle n'a donc pas pu être évalué pour la population d'intérêt, c'est-à-dire des femmes enceintes au premier trimestre de grossesse.

Aucune justification n'est donnée par l'US EPA sur le besoin de réestimer certains paramètres au lieu d'utiliser les valeurs de paramètres utilisées dans les modèles pharmacocinétiques physiologiques dits PBPK (*physiologically-based pharmacokinetic*) précédemment développés. Des différences significatives (entre un facteur 2 et un facteur 5,5) sont observées entre les valeurs choisies par l'US EPA et les valeurs définies dans le modèle de Lumen *et al.* (2013).

Les nouvelles valeurs des quatre paramètres ont pour conséquence de prédire un effet des ions perchlorate beaucoup plus important sur la capture de l'iode au niveau de la thyroïde, en comparaison des modèles précédents (*cf.* Annexe 5 du présent avis « Analyse du modèle BBDR de l'US EPA selon la *roadmap* établie par l'Anses lors du projet *European Human biomonitoring initiative* (HBM4EU) – Novembre 2020 »), ce qui semble plus protecteur.

D'autre part, même si la prise en compte d'un compartiment commun placenta-fœtus différent du reste du corps entraîne des incertitudes, la simplification des compartiments en comporte également. Le GT « Perchlorates » précise cependant qu'il est difficile de se prononcer sur la résultante de l'ensemble de ces incertitudes, puisqu'il n'est pas possible de savoir si elles s'additionnent et/ou se compensent entre elles.

Conclusion sur la partie toxicocinétique du modèle

D'une manière générale, la partie toxicocinétique du modèle BBDR pour les ions perchlorate a été évaluée de façon rigoureuse par l'US EPA. Cette évaluation montre que le modèle cinétique des ions perchlorate reproduit bien les différentes données disponibles dans la littérature, i.e. l'évolution de la concentration plasmatique et l'excrétion urinaire cumulée chez l'adulte. Cette partie du modèle remplit les conditions d'utilisation de l'IPCS (OMS, 2010) pour une évaluation de risques sanitaires.

Cependant, le GT « Perchlorates » note que certains choix manquent de justification, ou sont fondés sur des jeux de données obtenues à partir d'un nombre restreint d'individus, non représentatifs de la population d'intérêt.

3.2.1.2. Partie toxicodynamique

La partie toxicodynamique du modèle a pour objectif de prédire les effets d'une exposition aux ions perchlorate sur la glande thyroïde, en particulier les concentrations sériques en HT, lors de la grossesse. La version actuelle du modèle BBDR est une version révisée du modèle initialement élaboré par l'US EPA.

Comme mentionné précédemment, suite à une consultation publique de l'US EPA, les informations et modifications suivantes ont été ajoutées :

- l'extension du modèle au début de grossesse ;
- la prise en compte d'un faible apport en iode considéré comme une donnée d'entrée ($75 \mu\text{g}\cdot\text{j}^{-1}$) ;
- l'incorporation du rétrocontrôle de la production d'HT par la TSH *via* un coefficient appelé « pTSH », afin de prendre en compte les femmes enceintes ayant un rétrocontrôle déficient (pTSH de valeur 0,398) *versus* un rétrocontrôle normal (pTSH de valeur 1) ;
- l'incorporation du rétrocontrôle par l'hCG qui a un effet mimétique sur les récepteurs à la TSH en début de grossesse ;
- la calibration du modèle et sa capacité à prédire des percentiles inférieurs et supérieurs de la population nord-américaine, ainsi que la médiane ;
- la réalisation d'analyses des incertitudes pour les paramètres ajoutés.

En fonction de l'apport en iode, la synthèse des HT ainsi que leurs paramètres de distribution et d'élimination sont modélisés pour estimer les niveaux plasmatiques de T4 totale, fT4, T3 totale, fT3 et TSH. Par exemple, une diminution de fT4 entraîne une augmentation physiologique de TSH. Cette dernière a pour conséquence d'augmenter l'expression du NIS et des constantes de production de T4 et T3.

Cette partie des travaux de l'US EPA a fait l'objet d'une analyse et de critiques poussées par l'équipe de Clewell en 2019 (Clewell *et al.*, 2019), afin de déterminer si le modèle et l'approche développés par l'US EPA sont de nature à être utilisés à des fins réglementaires pour établir une RfD et *in fine* une valeur guide pour les EDCH (*maximum contaminant level goal* ou MCLG) aux États-Unis. Le GT « Perchlorates » note la qualité des travaux de l'équipe de Clewell *et al.* et partage un certain nombre de ses conclusions, qui sont citées dans le présent avis.

■ Calibration du modèle

Lors de la calibration du modèle, l'US EPA a modifié un certain nombre de paramètres physiologiques. L'un des paramètres critiques est la puissance du rétrocontrôle TSH. L'US EPA a fait le choix de prendre une réponse de 0,398 à la TSH issue du ratio médiane / 97,5^{ème} percentile de la valeur de TSH dans l'étude américaine *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES), qui correspondrait à un rétrocontrôle TSH déficient alors qu'une valeur de 1 correspond à un rétrocontrôle normal.

Le scénario retenu « pire cas », à savoir un faible apport en iode, un rétrocontrôle TSH déficient et le 10^{ème} percentile pour la population d'intérêt (femmes hypothyroïdiennes), a été choisi par l'US EPA pour protéger les populations considérées comme sensibles.

Cependant, comme souligné par Clewell *et al.* (2019), ce scénario n'est pas une hypothèse cohérente avec la relation biologique fondamentale entre la TSH et les HT (production et libération de T3 et T4). Comme noté par ces auteurs, il serait en effet nécessaire d'avoir des échantillons appariés pour la TSH, T3 et T4 pour comprendre la rétroaction biologique chez un même individu. Or l'étude NHANES, large cohorte destinée à évaluer la santé et l'état nutritionnel des adultes et des enfants aux États-Unis, ne comporte pas de données appariées entre la TSH et les HT (T3 totale, T4 totale et fT4). Il est donc difficile de comprendre la rétroaction biologique chez un individu, et *a fortiori* dans une population.

Le GT note également, comme soulevé par l'équipe de Clewell *et al.* (2019), que la relation entre l'évolution au cours de la grossesse des paramètres contrôlant la capture de l'iode, *parameters controlling changes in iodide uptake* (VCHNG) et des paramètres contrôlant les concentrations de hCG ; *parameters controlling hCG hormone levels* (HCGreg) est contradictoire avec ce qui est attendu biologiquement, à savoir une relation proportionnelle entre les deux paramètres.

Comme le montre la figure A 46 du volume II de l'US EPA (Figure 1 en annexe 6), 14 études (Cotzias *et al.*, 2008 ; Elhaj *et al.*, 2016 ; Khalid *et al.*, 2014 ; Li *et al.*, 2014 ; Männistö *et al.*, 2011 ; Medici *et al.*, 2012 ; Moleti *et al.*, 2011 ; Moncayo *et al.*, 2015 ; Moon *et al.*, 2015 ; Panesar *et al.*, 2001 ; Soldin *et al.*, 2004 ; Stricker *et al.*, 2007 ; Yan *et al.*, 2011 ; Zhang *et al.*, 2016) ont été sélectionnées par l'US EPA pour calibrer la relation entre les concentrations plasmatiques en TSH et en fT4. Or, même si les courbes de relation selon la publication de Hadlow *et al.* (2013) correspondant à ces différentes études, tendent à montrer la même association, il existe une forte variabilité entre les concentrations plasmatiques en TSH et en fT4 dans les études disponibles, qui ne permet pas une calibration robuste du modèle.

■ Validation du modèle

L'US EPA a validé cette partie du modèle BBDR en comparant ses prédictions avec les résultats d'une seule étude transversale (Steinmaus *et al.*, 2016), incluant 1880 femmes enceintes californiennes potentiellement exposées aux ions perchlorate par l'eau de boisson (médiane : 1 µg.L⁻¹, concentration maximale : 8 µg.L⁻¹).

À l'aide d'un modèle de régression, Steinmaus *et al.* (2016) ont observé une association entre une augmentation des concentrations urinaires maternelles en ions perchlorate et une diminution des concentrations en T4 totale et fT4 mesurées entre la 15^{ème} et la 20^{ème} semaine de grossesse, ainsi qu'une augmentation de la concentration en TSH. L'association entre perchlorate urinaire et T4 totale était majorée en cas de co-exposition aux thiocyanates et aux nitrates (inhibiteurs de NIS comme les ions perchlorate), et en cas d'auto-immunité thyroïdienne préexistante. En revanche, d'après ces auteurs, le statut en iode de la femme enceinte n'a pas eu d'incidence.

L'étude de Steinmaus *et al.* (2016) présente cependant un certain nombre de limites avec notamment un intervalle de 10 semaines entre les prélèvements urinaires d'ions perchlorate et les prélèvements sanguins de fT4. Cependant, selon ces auteurs, des baisses

statistiquement significatives des concentrations en T4 totales et fT4 ont été observées en fonction de concentrations croissantes en ions perchlorate.

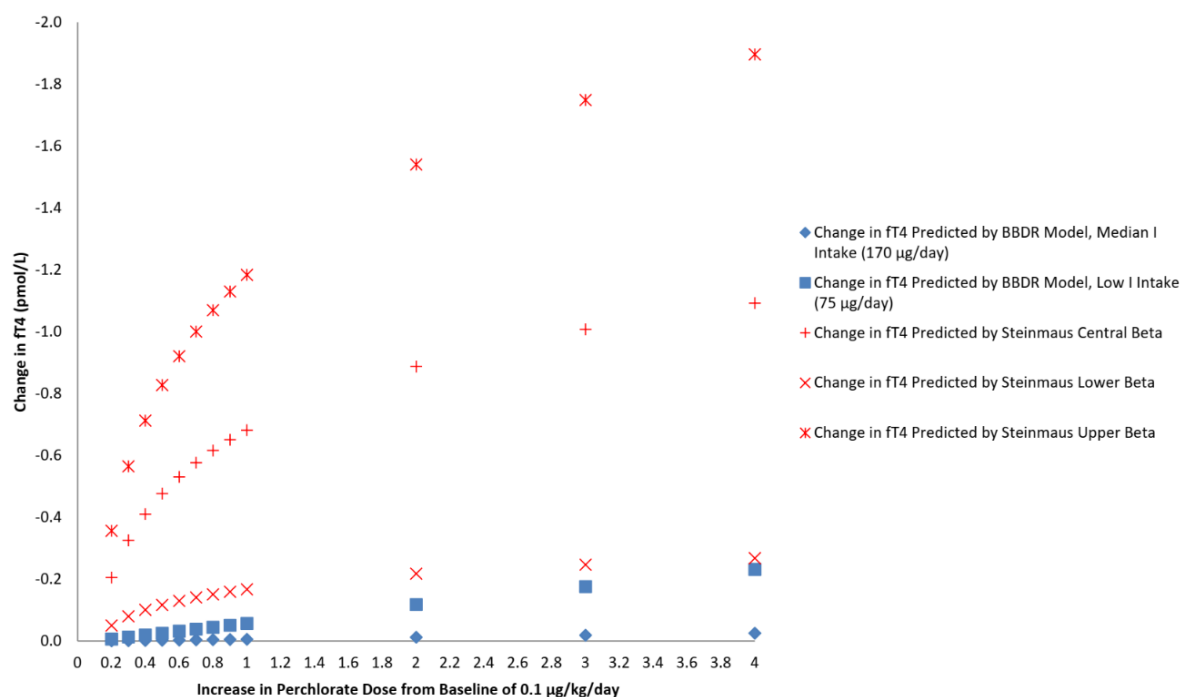
L'US EPA a utilisé les résultats de l'étude de Steinmaus *et al.* (2016) pour estimer la dose externe d'exposition aux ions perchlorate, à partir des données urinaires collectées chez les femmes enceintes dans cette étude. La conversion des concentrations urinaires en ions perchlorates en doses d'exposition externe a été réalisée à partir de l'équation suivante :

$$\text{Exposition aux ions perchlorate} = \frac{\text{concentration urinaire} \times \text{volume urinaire journalier}}{\text{poids}}$$

Dans ce calcul, un poids moyen de 74 kg lors du premier trimestre de grossesse et un volume urinaire moyen journalier de 1,82 L.j⁻¹ ont été choisis par l'US EPA. En outre, l'Agence américaine a considéré une absorption orale et une excrétion urinaire des ions perchlorate de 100%.

L'US EPA a comparé les variations de fT4 en fonction des concentrations urinaires en ions perchlorate prédites par Steinmaus *et al.* (2016) aux variations de fT4 prédites par le modèle BBDR pour la 16^{ème} semaine de grossesse.

Cette comparaison montre une sous-estimation importante des perturbations des concentrations en fT4 par le modèle BBDR (Figure IV). En effet, même pour un scénario de faible apport en iode (75 µg.j⁻¹), le *ratio* entre variations prédites à partir des données de Steinmaus *et al.* (2016) et les variations prédites par le modèle est supérieur à 2.

Figure B-1. Comparing Predicted fT4 Changes from the BBDR Model and Steinmaus et al. (2016) due to Changes in Perchlorate Dose²

² Analogous changes in urinary perchlorate are presented in Table B-3.

Figure IV - Comparaison des variations de fT4 du modèle BBDR avec les variations de Steinmaus *et al.* (2016) en fonction des doses d'exposition aux ions perchlorate (US EPA 2019 Figure B-1)

Cet écart entre les données mesurées utilisées pour valider les prédictions du modèle et les changements prédits par ce dernier interroge quant à la robustesse de ce modèle et son utilisation dans un contexte réglementaire.

Outre l'étude de Steinmaus *et al.* (2016), l'équipe de Clewell *et al.* (2019) a confronté les résultats du modèle BBDR de l'US EPA aux données mesurées dans deux études réalisées chez des volontaires sains : Greer *et al.* (2002) et Braverman *et al.* (2006) ainsi que dans une étude épidémiologie longitudinale chez des femmes enceintes : Téllez-Téllez *et al.* (2005).

Le GT souligne que ces différentes études disponibles (Greer *et al.*, 2002 ; Braverman *et al.*, 2006 ; Téllez-Téllez *et al.*, 2005) ne montrent pas d'impact statistiquement significatif de l'exposition aux ions perchlorate sur la concentration en fT4. D'autre part, en l'absence d'exposition aux ions perchlorate, la concentration en fT4 simulée par le modèle est inférieure à celles mesurées dans toutes les études utilisées par Clewell *et al.* (2019) pour évaluer le modèle.

De même, le modèle BBDR ne permet pas de prédire des variations significatives de fT4 en fonction de l'exposition au perchlorate en simulant les conditions des trois études susmentionnées.

■ Incertitudes liées à la partie toxicodynamique du modèle

L'incertitude majeure de la partie toxicodynamique réside dans sa faible capacité prédictive à lier les niveaux d'exposition aux ions perchlorate à la diminution de fT4 dans la population d'intérêt, à savoir les femmes enceintes au premier trimestre de grossesse.

En effet, les incertitudes dans cette partie remettent en question son utilisation pour prédire de faibles variations de concentrations en HT, telles qu'une variation de 1% de fT4 (Clewell *et al.* 2019). Comme le montre la Figure IV, les incertitudes augmentent avec l'exposition aux ions perchlorate (jusqu'à 4 µg.kg p.c⁻¹.j⁻¹).

En considérant un compartiment commun placenta-fœtus, d'autres éléments clés de la physiologie thyroïdienne sont simplifiés dans le modèle. Des variations inter-individuelles et temporelles de l'expression des protéines MCT8 et NIS dans le placenta avant leur expression dans la thyroïde fœtale ne sont pas prises en compte. Notamment, l'expression du NIS dans la glande thyroïde en développement chez le fœtus est dynamique au cours de la grossesse, notamment entre la 17^{ème} et la 18^{ème} semaine de grossesse, et varie selon les fœtus (Filis *et al.*, 2018). L'évolution de l'expression du NIS au cours de la grossesse aurait été pertinente à prendre en compte dans le modèle, tout comme la conjugaison des HT en hormones sulfatées (forme abondante dans le compartiment fœto-placentaire) et la clairance placentaire de l'iode, même s'il existe un manque de donnée à l'heure actuelle concernant ces paramètres.

Conclusion sur la partie toxicodynamique du modèle

Le modèle BBDR n'est pas validé par plusieurs études montrant une association entre ions perchlorate et altération de la fonction thyroïdienne maternelle (diminution de fT4). En effet, une seule étude sur la population d'intérêt a été utilisée par l'US EPA pour valider le modèle : Steinmaus *et al.* (2016). De plus, la comparaison des variations des concentrations en fT4 prédites par l'étude de Steinmaus *et al.* (2016) et par le modèle BBDR montre une sous-estimation importante par le modèle.

En outre, si certaines incertitudes et approximations de la partie toxicodynamique sont inhérentes à la nature complexe de la régulation de la fonction thyroïdienne (notamment pendant la grossesse), des choix non argumentés empêchent sa pleine compréhension.

Dans ces conditions, le GT « Perchlorates » considère que le modèle BBDR ne permet pas de décrire la relation entre l'exposition aux ions perchlorate et la diminution de fT4 maternelle et ne valide pas le modèle.

3.2.2. Étape 2 : Identification des études reliant les altérations de concentration en hormones thyroïdiennes maternelles aux troubles du neurodéveloppement

3.2.2.1. Évaluation de la stratégie de recherche bibliographique réalisée par l'US EPA

La recherche bibliographique réalisée par l'US EPA ne relevait pas d'une revue systématique avec analyse du poids de la preuve. L'US EPA a en effet considéré que la relation causale entre l'altération des niveaux des HT maternelles et les troubles neurodéveloppementaux était

d'ores et déjà établie par un *corpus* de données scientifiques solides (Fetene *et al.*, 2018 ; Moog *et al.*, 2017 ; Thompson *et al.*, 2018).

Aussi, en accord avec les recommandations du SAB, l'objet de la recherche bibliographique de l'US EPA consistait en une approche méthodologique pour :

- évaluer les publications disponibles sur ce sujet ;
- identifier les études qui ont permis d'évaluer les changements incrémentiels de fT4 en rapport avec des altérations neurodéveloppementales, sans retenir celles qui ne montraient pas d'effet ;
- sélectionner une étude mettant en évidence une relation dose-réponse appropriée parmi les études établissant ce lien.

Pour cette recherche bibliographique, l'US EPA a utilisé différentes équations de mots-clés sur 2 moteurs de recherche (PubMed et Google Scholar) pour la sélection initiale des études épidémiologiques disponibles :

- Le choix des mots-clés qui définissent le neurodéveloppement n'est pas explicité dans l'argumentaire de l'US EPA en dehors de la notion d'une liste fondée sur les recommandations du SAB ;
- Le nombre d'études identifiées pour chacune des équations de mots-clés avec les 2 moteurs de recherche choisis n'est pas précisé (Tableau 11 du document US EPA Volume I) ;
- Les éléments clés du principe PECO (*Population, Exposure, Comparison group, Outcome* ou en français « population, exposition, groupe de comparaison, événement-clé ») qui doivent définir les critères d'éligibilité des études ne sont pas donnés.

La requête bibliographique de l'US EPA n'est pas assez détaillée pour être répliquée et retrouver les études identifiées par la première étape de la recherche et, parmi elles, les 71 études considérées comme éligibles. Il est donc relativement difficile d'évaluer la fiabilité de la méthode et sa capacité à identifier et retenir des études clés qui auraient pu permettre d'affiner l'analyse notamment par rapport à la relation entre fT4 maternelle et des paramètres neurocognitifs chez l'enfant.

3.2.2.2. Description de la procédure de sélection des études épidémiologiques identifiées comme éligibles par la recherche bibliographique de l'US EPA

Comme détaillée en annexe 7, la procédure de sélection des études épidémiologiques s'est déroulée en 3 étapes :

1. identification et exclusion des études qui ne sont pas compatibles avec les résultats du modèle BBDR (c'est-à-dire les études dont les concentrations en fT4 ne sont pas rapportées pour la même population que celle ciblée par le modèle BBDR, soit la femme enceinte en population générale entre la conception et la 16^{ème} semaine de grossesse) ;
2. identification et exclusion des études qui rapportaient leurs résultats avec les concentrations de fT4 présentées en variables qualitatives ;
3. évaluation du risque de biais dans les études restantes et exclusion des études par un classement en « niveaux » (appelé « *tier* » dans le document de l'US EPA) i) des études classées en niveau 1 (i.e. *tier* 1, les études à risque de biais probablement bas ou bas) ou niveau 2 (i.e. *tier* 2, les études ne remplissant pas les critères du *tier* 1 ou

du *tier 3*) qui n'observent pas de relation significative entre la concentration de ft4 maternelle et la mesure de neurodéveloppement étudiée et/ou qui ne renseignent pas la fonction mathématique qui explique la relation entre neurodéveloppement et ft4 maternelle, ii) des études classées en niveau 3 (i.e. *tier 3*, les études qui ont un risque de biais élevé ou probablement élevé) d'après les critères de l'*Office of Health Assessment and Translation (OHAT)* intitulés « *Risk of Bias Rating Tool for Human and Animal Studies* » (NTP, 2015).

À l'issue de cette procédure, 5 études ont été retenues : Pop *et al.* (1999), Pop *et al.* (2003), Finken *et al.* (2013), Korevaar *et al.* (2016) et Endendjik *et al.* (2017).

3.2.2.3. Analyse des études sélectionnées par l'US EPA

■ Évaluation de la qualité des 5 études épidémiologiques sélectionnées

Le GT a évalué le risque de biais dans les 5 études sélectionnées en utilisant les mêmes outils que l'US EPA (i.e., les critères de l'OHAT « *Risk of Bias Rating Tool for Human and Animal Studies* »). Les conclusions du GT sont en accord avec celles de l'US EPA (Tableau 1 en annexe 7) : le GT a également classé les études sélectionnées en *tier 1* ou *tier 2*, c'est-à-dire en études épidémiologiques de qualité dont le risque de biais est faible.

■ Évaluation de la pertinence du choix final de l'étude de Korevaar *et al.* (2016) pour définir la VTR

Les 5 études sélectionnées par l'US EPA dans la phase finale de sélection sont détaillées dans le Tableau 2 en annexe 7.

Parmi ces 5 études, les altérations du neurodéveloppement de l'enfant concernent le développement cognitif pour 4 d'entre elles (Pop *et al.*, 1999 ; Pop *et al.*, 2003 ; Finken *et al.*, 2013 ; Korevaar *et al.*, 2016) et des troubles du comportement pour l'étude la plus récente (Endendjik *et al.*, 2017).

Les autres altérations du neurodéveloppement de l'enfant tels que l'hyperactivité, les troubles de l'attention, l'autisme ou d'autres troubles psychiatriques rapportées dans d'autres études sont très difficiles à évaluer et quantifier, et ne peuvent être retenues comme des effets critiques.

Le QI, utilisé chez l'enfant comme mesure quantitative et comparative des capacités neurocognitives à un âge donné, par rapport à une population de référence, semble être l'outil le plus pertinent pour évaluer un effet critique. Il ne peut être utilisé chez le nourrisson (avant l'âge 3 ans), pour lequel il est alors remplacé par des échelles de type Bayley³ qui mesurent un quotient de développement. Il doit être interprété avec prudence avant l'âge de 5 ans et les premiers apprentissages scolaires, avec une bonne stabilisation reconnue à partir de l'âge de 7 à 8 ans. Le QI offre l'intérêt, en intégrant des données non verbales et visio-spatiales, d'être indépendant du milieu social, ce qui en fait un outil de référence pour l'analyse d'une population d'origine variée.

Bien que les études de Pop *et al.* (1999, 2003) s'intéressaient précisément à la population d'intérêt, à savoir les femmes hypothyroïdiennes, ces études comportaient peu de sujets

³ Score de Bayley : test standardisé pour mesurer le développement du nourrisson et jeune enfant prenant en compte l'ensemble des sphères du développement et permettant d'identifier les enfants potentiellement à risque de retard de développement en comparaison à leurs pairs.

(60 à 200) et les résultats de l'évaluation de l'effet neurodéveloppemental (test de Bayley) doivent être interprétés avec prudence pour des enfants d'âge inférieur ou égal à 3 ans. Enfin, les relations dose-réponse n'étaient pas déterminées par les auteurs : seuls les nuages de points (axe des ordonnées : score au test de Bayley ; axe des abscisses : fT4 maternelle) et les coefficients de corrélation correspondants étaient renseignés dans les publications. L'US EPA a utilisé les nuages de points pour extraire une relation mathématique pour chacune des études. Ces relations reconstruites par l'US EPA ne sont donc pas ajustées sur les principaux facteurs de confusion (âge maternel, niveau éducation, âge des enfants à la passation du test).

Quant aux études de Finken *et al.* (2013) et Endendjik *et al.* (2017), elles mettaient en évidence des effets très spécifiques et non objectifs qui étaient évalués pour la totalité des femmes participant à l'étude ; les relations dose-réponse décrites dans ces 2 études n'étaient donc pas spécifiques de la population d'intérêt.

Parmi les cinq études sélectionnées, l'étude de Korevaar *et al.* (2016) répondait le mieux aux requis de la démarche de l'US EPA. Dans le cadre de ces travaux, les intérêts majeurs de cette étude sont :

- le nombre élevé de sujets (= 3 839 paires mères-enfants) ;
- la mesure du neurodéveloppement par le QI non verbal chez des enfants de 6 ans et par imagerie par résonance magnétique (IRM) ;
- la recherche d'une modélisation de la relation entre fT4 maternelle et neurodéveloppement plus poussée que dans les 4 autres études sélectionnées par l'US EPA, ce qui a permis de déterminer un relation dose-réponse spécifique de la population d'intérêt.

3.2.2.4. Description de l'étude clé retenue : Korevaar *et al.* (2016)

L'objectif de cette étude était d'examiner les relations entre la fonction thyroïdienne maternelle et le QI chez l'enfant (et pour une sous-population, la morphologie cérébrale de ces enfants (White *et al.*, (2013)) au sein d'une cohorte prospective de 3 839 paires mères-enfants issues de la cohorte « Generation R » (Rotterdam, Pays-Bas), pour lesquelles les auteurs disposaient d'un prélèvement sanguin effectué avant la 18^{ème} semaine d'une grossesse évolutive.

Les auteurs ont déterminé la forme de l'association entre :

- les concentrations de fT4/TSH mesurées dans le sérum maternel par chimioluminescence (valeur médiane de fT4 : 14,9 pmol.L⁻¹ [avec 95% des valeurs de fT4 comprises entre 10,2 et 22,4 pmol.L⁻¹] ;
- et le QI non verbal évalué entre l'âge de 6 et 8 ans, avec le *Snijders-Oomen Niet-Verbale Intelligentie test*, par des investigateurs ne connaissant pas les concentrations maternelles de fT4 (valeur moyenne du QI de 101,5 [écart-type : 14,9] ; 13% des enfants avec un QI inférieur à 85) ;
- et la morphologie cérébrale évaluée par IRM cérébrale chez 646 des 3 839 enfants, avec mesure des volumes de matière grise, de cortex, de substance blanche, de l'hippocampe et du volume cérébral total.

Les auteurs ont utilisé la méthode des moindres carrés pour définir les fonctions de régression linéaire avec, comme variables indépendantes, les valeurs log-transformées des

concentrations des hormones thyroïdiennes comprises entre le minimum et le 10^{ème} percentile, entre le 10^{ème} et le 50^{ème}, entre le 50^{ème} et le 90^{ème}, puis supérieures au 90^{ème} percentile (*restricted cubic splines with 3 knots*). Les variables dépendantes, le QI et les paramètres de morphologie cérébrale, ont été étudiés dans des modèles indépendants. Le modèle pour le QI était ajusté sur l'âge gestationnel au moment du prélèvement sanguin, l'âge maternel, la consommation de tabac, l'indice de masse corporelle (IMC) en début de grossesse, la parité, le niveau d'éducation, l'origine ethnique, le sexe du fœtus et le poids de naissance. Les modèles pour les paramètres IRM étaient ajustés sur l'âge gestationnel au moment du prélèvement sanguin, l'âge maternel, l'IMC en début de grossesse, l'âge de l'enfant, le poids de naissance et l'âge gestationnel à la naissance.

Les principaux résultats montrent une relation significative en forme de U inversé entre les concentrations en fT4 et le QI, entre les concentrations en fT4 et le volume de matière grise, et entre les concentrations en fT4 et le volume du cortex. Des analyses secondaires montrent que si l'on considère comme catégorie de référence la concentration de fT4 comprise entre le 10^{ème} et le 90^{ème} percentile, il existe une réduction significative de 1,5 à 3,8 points dans la moyenne du QI chez les enfants dont les mères avaient des concentrations de fT4 entre le 3^{ème} et le 11^{ème} percentile.

Aucune relation significative n'a été observée entre le QI ou les paramètres morphologiques et la concentration en TSH.

Le classement de cette étude dans le « niveau » 1 (c'est-à-dire comme étude dont le risque de biais est faible ou probablement faible) est justifié pour l'étude des relations entre la concentration de fT4 et le QI mais pas pour l'étude des relations entre la concentration de fT4 et la morphologie cérébrale, où il n'y a pas d'ajustement sur le volume intracrânien, ce qui induit un risque élevé de biais de confusion.

En conclusion, le niveau de preuve d'une relation en U inversé entre la concentration de fT4 et QI est modéré (d'après les critères OHAT), sachant que le niveau de preuve d'une étude de cohorte observationnelle ne peut être que faible à modéré. Si la forme de la relation identifiée entre QI et concentration de fT4 remet en cause les relations linéaires proposées sur le panel entier des valeurs de fT4 dans les articles de Finken *et al.* (2013) et Endendjik *et al.* (2017), cette relation en U inversé est en cohérence avec les travaux de Pop *et al.* (1999, 2003) qui mettaient en évidence des corrélations (*cf.* annexe 7) entre les concentrations de fT4 et le score de neurodéveloppement lorsque seules les femmes hypothyroïdiennes (concentrations en fT4 inférieures au 10^{ème} percentile) étaient prises en compte. Le niveau de preuve d'une relation en U inversé entre fT4 et morphologie cérébrale est en revanche faible.

Dans sa démarche d'évaluation, l'US EPA a réalisé une analyse indépendante des données brutes de l'étude. Cette analyse visait à définir une fonction mathématique plus adaptée aux objectifs des travaux de l'US EPA que celle proposée dans la publication.

Tout d'abord, l'US EPA a choisi un jeu de facteurs d'ajustement minimal pour évaluer l'effet total de la concentration maternelle de fT4 sur le QI de l'enfant. Les facteurs comme l'âge gestationnel ou le poids de naissance n'ont pas été entrés dans les modèles. La démarche de l'US EPA est pertinente car elle répond mieux à l'objectif du *Maximum Contaminant Level Goal* (MCLG) que l'analyse de l'équipe de Korevaar.

Alors que l'équipe de Korevaar a inclus les concentrations de fT4 sous la forme log-transformée dans les modèles sans justifier ce point, l'US EPA a comparé les performances des modèles avec les concentrations de fT4 sous leur forme log-transformée et leur forme brute pour argumenter son choix d'utiliser les concentrations log-transformées de fT4.

Même si le choix de l'étude de Korevaar *et al.* (2016) comme étude-clé est justifié, cette étude présente des limites qui peuvent (i) avoir influencé la relation dose-réponse estimée, (ii) remettre en cause la validité de l'extrapolation de la relation dose-réponse identifiée à la population ciblée par les travaux de l'US EPA :

- la relation entre fT4 maternelles et QI chez l'enfant à 6-8 ans a été déterminée à partir d'une mesure unique de la concentration de fT4 pendant le 1^{er} trimestre de la grossesse. Ce prélèvement unique n'est pas forcément représentatif de la moyenne de la concentration en fT4 lors du 1^{er} trimestre de grossesse chez la mère. Un biais de classement non-différentiel entre femmes hypothyroxinémiques et non hypothyroxinémiques est donc possible. La conséquence de ce biais potentiel serait la sous-estimation de la force de l'effet ;

En outre, les résultats de l'étude Pop *et al.* (2003) suggèrent que l'hypothyroxinémie en début de grossesse ne suffit pas à expliquer la relation entre la concentration de fT4 et le neurodéveloppement mais que la trajectoire sur la totalité de la grossesse est à prendre en compte. En effet, dans cette étude, les femmes hypothyroxinémiques tout au long de la grossesse étaient les plus à risque d'avoir des enfants avec des troubles du neurodéveloppement. *A contrario*, les femmes hypothyroxinémiques au 1^{er} trimestre, mais présentant des valeurs normales de fT4 au 3^{ème} trimestre, ne présentaient plus de risques d'avoir un enfant avec des troubles du neurodéveloppement ;

- Les femmes enceintes de l'étude de Korevaar *et al.* (2016) sont issues d'une population où l'apport d'iode est considéré comme suffisant (Ghassabian *et al.*, 2014), avec des valeurs de fT4 s'étendant de 7,4 pmol.L⁻¹ (valeur minimum lisible sur les graphiques de la publication de Korevaar *et al.* (2016)) à 11,92 pmol.L⁻¹ (10^{ème} percentile). En revanche, la population cible retenue par l'US EPA est une population recevant un faible apport d'iode et présentant un rétrocontrôle de TSH déficient, avec des valeurs de fT4 égales à 6,70 pmol.L⁻¹ (10^{ème} percentile) beaucoup plus faibles que celles de l'étude de Korevaar *et al.* (2016) (Tableau III).

Pour modéliser les effets des ions perchlorate sur le neurodéveloppement, l'US EPA a donc utilisé sur cette dernière population cible, une relation dose-réponse déterminée sur la population de l'étude de Korevaar *et al.* (2016).

L'US EPA fait ainsi l'hypothèse que cette relation dose-réponse pouvait s'appliquer aux valeurs plus faibles de fT4. Cette hypothèse est questionnable car on ne peut pas exclure la possibilité que la forme et/ou l'intensité de la relation dose-réponse soit au moins légèrement différente dans une gamme de valeurs inférieures à celles ayant servi à la détermination de la relation dose-réponse utilisée dans le modèle BBDR.

Tableau III – Distribution de fT4 population ciblée par l'US EPA vs étude de Korevaar *et al.* (2016) (cohorte « Generation R »)

	fT4 chez la population cible de l'US EPA (en pmol.L ⁻¹)	fT4 chez la population de l'étude de Korevaar <i>et al.</i> (2016) (en pmol.L ⁻¹)
10 ^{ème} percentile	6,70	11,92
50 ^{ème} percentile	8,84	14,9

Conclusion sur la partie épidémiologie du modèle

Malgré le manque de transparence sur la sélection initiale des études, le GT « Perchlorates » est en accord avec l'évaluation de l'US EPA sur la pertinence des études retenues et le choix final de l'étude de Korevaar *et al.* (2016) comme étude pivot à retenir pour décrire la relation entre fT4 maternelle et neurodéveloppement de l'enfant à naître à la suite du modèle BBDR.

Cependant, même si cette étude est la plus appropriée, des incertitudes subsistent quant à la validité de l'extrapolation de la relation entre fT4 maternelle et QI chez l'enfant à 6-8 ans identifiée chez les femmes enceintes de la cohorte « Generation R » à la population ciblée par l'US EPA.

3.2.2.5. Études publiées depuis la recherche bibliographique de l'US EPA

Le GT a identifié deux études publiées par l'équipe de Korevaar *et al.* (2016) depuis les travaux de l'US EPA (2019), investiguant le lien potentiel entre une altération du neurodéveloppement et la concentration maternelle en fT4.

Une première étude de Levie *et al.* (2018), avait pour objectif d'évaluer l'association entre la fonction thyroïdienne maternelle en début de grossesse et le neurodéveloppement de l'enfant dans les pays ayant un statut en iode différent. Une analyse portant sur les données individuelles poolées de 9 036 paires mères-enfants issues de trois cohortes « Generation R » (Rotterdam, Pays-Bas), INMA (Espagne) et ALSPAC (Royaume Uni), a montré que les concentrations en fT4 maternelle inférieures au 2,5^{ème} percentile étaient associées à une diminution de 3,9 points du QI non verbal (IC_{95%} : -5,7 / -2,2) et à une diminution de 2,1 points du QI verbal (IC_{95%} : -4 / -0,1). Les résultats issus de cette analyse de données poolées sont cohérents avec les résultats obtenus par Korevaar *et al.* (2016) dans la seule cohorte « Generation R ».

Dans une seconde étude de Jansen *et al.* (2019), réalisée également sur la cohorte « Generation R » (Rotterdam, Pays-Bas), les relations entre la fonction thyroïdienne maternelle et la morphologie cérébrale chez l'enfant à l'âge de 10 ans ont été investiguées. Aucune relation significative n'a été observée entre les paramètres morphologiques cérébraux et la concentration maternelle en fT4. Les résultats de l'étude de Korevaar *et al.* (2016) semblent cependant plus robustes que ceux de l'étude de Jansen *et al.* (2019) dans laquelle

l'évaluation du neurodéveloppement est réalisée par un seul point de mesure de données d'imagerie de niveau assez « grossier » (volume total de matière grise, volume de matière grise corticale) alors qu'une analyse « *whole brain* » à l'échelle du voxel aurait permis de mieux appréhender l'effet sur la morphologie cérébrale des enfants d'une baisse de la concentration maternelle en FT4. Par ailleurs, la relation transversale entre le volume global de matière grise/volume cortical et le QI est incertaine : le volume de matière grise corticale a une trajectoire dynamique au cours du développement avec une augmentation jusqu'à l'âge de 5 ans puis diminue jusqu'à la fin de l'adolescence (Ostby *et al.*, 2009 ; Paus *et al.*, 2001). Une étude longitudinale aurait été plus pertinente qu'un seul point de mesure.

3.2.3. Analyse critique de la construction de la VTR de l'US EPA

3.2.3.1. Choix de l'effet critique et de son amplitude

En raison de la variabilité inter- et intra-individuelle de la mesure du QI, une baisse d'un point de QI ne peut pas être retenue comme significative à l'échelle de l'individu. En revanche, à l'échelle de la population générale, la baisse du QI peut avoir un sens même quand elle est de faible amplitude si elle est statistiquement significative. Si la diminution du QI n'est pas en elle-même une maladie, un QI inférieur à 70 définit le retard mental qui est une affection justifiant une prise en charge médico-sociale spécifique. Comme montré dans les travaux Fewtrell *et al.* (2003), un facteur d'exposition qui est capable de diminuer le QI d'un point au niveau populationnel entraîne un déplacement global de la courbe de distribution gaussienne du QI vers la gauche. De ce fait, un facteur d'exposition entraînant la perte d'un point de QI dans une population exposée, implique que tous ceux dont le QI était *a priori* entre 71 et 70 rejoignent la cohorte des personnes atteintes de retard mental, constituant un problème de santé publique⁴. Korevaar *et al.* (2018) ont calculé que pour une population hypothétique de 100 millions de personnes, une diminution de 1 point de QI dans la population vulnérable représentant 10% de la population générale se traduirait par 37 127 personnes supplémentaires ayant une déficience intellectuelle (QI < 70). Ces calculs sont applicables à la VTR proposée par l'US EPA pour laquelle les femmes enceintes hypothyroïdiennes (concentrations en FT4 inférieures au 10^{ème} percentile soit 10%) ont été prises en considération. Puisque des effets sanitaires sont mesurables pour une variation d'un point de QI au niveau populationnel, retenir une baisse de deux points comme effet critique est difficilement justifiable.

Le GT approuve donc la proposition de l'US EPA de considérer la baisse du QI comme un effet critique pour l'élaboration de VTR. La proposition privilégiée⁵ par l'US EPA de retenir une baisse de deux points plutôt que d'un point semble en revanche difficilement justifiable puisque des effets sanitaires sont mesurables dès la baisse d'un point de QI au niveau populationnel .

⁴ Quantitativement, cela représente environ 0,4% de la population : 0,24% de la population a un QI compris entre 70 et 70,65 et 0,8% un QI compris entre 70 et 71,95 (Fewtrell *et al.*, 2003).

⁵ Proposition de l'US EPA soumise à commentaire en mai 2019. La décision finale de l'US EPA en juin 2020 a été de ne pas réglementer les ions perchlorate dans les EDCH, au vu de la réduction récente des niveaux de contamination des ressources aux États-Unis : <https://www.epa.gov/newsreleases/epa-issues-final-action-perchlorate-drinking-water>.

3.2.3.2. Examen des facteurs d'incertitude retenus par l'US EPA

L'US EPA a retenu un facteur d'incertitude de 3 pour la variabilité inter-individuelle au lieu de 10 (valeur par défaut) car la relation dose-réponse est modélisée sur une population considérée comme particulièrement sensible aux effets d'une exposition aux ions perchlorate (i.e. : les fœtus de mères enceintes exposées lors du premier trimestre de grossesse). De plus, les paramètres retenus dans cette modélisation sont ceux qui correspondent aux caractéristiques physiologiques des femmes qui seraient les plus à risque au sein de cette population sensible. Ces paramètres sont :

- Femmes enceintes ayant de faibles valeurs de fT4 en début de grossesse et ainsi plus vulnérables à une variation. L'US EPA a retenu le 10^{ème} percentile de la distribution autour de la moyenne de fT4 comme limite pour modéliser l'exposition aux ions perchlorate. Le choix du 10^{ème} percentile qui peut paraître arbitraire pour définir l'hypothyroïdisme puisque ne correspondant pas à une situation clinique pathologique est assumé par l'US EPA car il permet de couvrir les variations de fT4 inter-individuelles ou les variations sur les premières semaines de grossesse. Ce choix est conservateur et permet d'être plus protecteur en particulier pour les populations qui seraient à faible apport d'iode ;
- Faible apport journalier en iode (75 µg.j⁻¹) ;
- Rétrocontrôle de TSH déficient.

L'US EPA estime que protéger l'enfant à naître d'une femme hypothyroïdienne protégera également les autres populations sensibles identifiées (nourrissons allaités ou biberonnés).

Même si des incertitudes demeurent au regard du manque d'informations disponibles permettant de relier des changements incrémentiels des bilans thyroïdiens chez le nourrisson à des troubles neurodéveloppementaux, le GT « Perchlorates » considère que le choix de l'UF_H de 3 est justifié, conformément au document guide relatif à l'élaboration des VTR de l'Anses (Anses, 2017).

3.3. Étape 3 - Mise à jour bibliographique depuis l'avis de l'Anses du 26 décembre 2018 portant sur les effets néfastes associés aux ions perchlorate

Comme mentionné précédemment, une recherche bibliographique a été réalisée par le GT pour identifier les données portant sur les associations entre une exposition aux ions perchlorate et des effets délétères ou des modifications des paramètres thyroïdiens, publiées depuis l'avis de l'Anses du 26 décembre 2018. Cette recherche a été menée à partir des moteurs de recherche PubMed et SCOPUS sur la période allant du 1^{er} janvier 2018 au 1^{er} octobre 2020. Le détail de cette recherche bibliographique se trouve en annexe 8.

Parmi les 7 articles évalués en texte intégral pour éligibilité, la publication de Bruce *et al.* (2018) a été retenue. L'objectif des auteurs était de réaliser une analyse plus robuste des effets de l'exposition au perchlorate sur l'inhibition de la capture de l'iode (IUI) en utilisant les données regroupées de quatre essais cliniques [Lawrence *et al.* (2000) n = 9, Lawrence *et al.* (2001) n = 8, Greer *et al.* (2002) n = 37 et Braverman *et al.* (2006) n = 19]. Pour établir un seuil de réponse, les données ont été analysées à l'aide d'une régression linéaire segmentée et par une approche BMD en considérant une diminution de l'incorporation d'iode radiomarquée de 20%. Une dose seuil pour l'inhibition de la capture de l'iode par les ions perchlorate de 0,021

et 0,038 mg.kg p.c.j⁻¹ a été estimée à l'aide d'une approche BMD et par régression linéaire, respectivement.

Il convient de noter que la BMDL (limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de la BMD) de 0,021 mg.kg p.c.j⁻¹ est proche du LOEL (*Lowest Observed Effect Level* soit la plus faible dose à laquelle un effet est observé) de 0,020 mg.kg p.c.j⁻¹ établie dans l'étude de Greer *et al.* (2002).

Au regard de l'inhibition de la capture de l'iode, Bruce *et al.* (2018) ont retenu un niveau de réponse BMR de 20% qui représente, selon les auteurs, un changement biologiquement significatif de la capture de l'iode qui tient compte de la variabilité intra-individuelle dans le test de RAIU. Cette valeur de 20% a été établie par Weterings *et al.* (2016) sur la base d'une analyse des données de quatre essais publiés dans lesquels des mesures de la capture d'iode radiomarqué (¹²³I, ¹³¹I, ¹³²I) sur 24 heures ont été répétées chez les mêmes sujets non traités (100 sujets). Au regard de cette variabilité intra-individuelle, Weterings *et al.* (2016) ont conclu qu'une inhibition de la capture de l'iode lors du test de RAIU ne peut être attribuée à une exposition aux ions perchlorate que si la différence par rapport à la valeur initiale de la capture de l'iode dépasse 20%. En effet, les auteurs considèrent que des niveaux de réponse inférieurs à ce seuil peuvent s'expliquer simplement par des variations naturelles intra-individuelle de la capture de l'iode.

Comme mentionné dans le tableau I en partie 3.3 du présent avis, cette même valeur de BMR de 20% a été retenue récemment par Santé Canada en 2020, qui par modélisation des données de Greer *et al.* (2002), a établi une BMD_{20L} de 0,0109 mg.kg p.c.j⁻¹ (Tableau I).

Il convient de noter que le JECFA (OMS, 2011) avait retenu une valeur de BMR de 50% de l'incorporation des iodures dans la thyroïde, valeur censée ne pas entraîner de conséquences sur les concentrations sériques en HT chez l'adulte, sur la base des données cliniques chez l'adulte sain (JECFA, 2011). En revanche, l'Efsa (Efsa, 2014) avait retenu un BMR de 5% (valeur par défaut utilisée pour la modélisation de variables continues). En effet, l'Efsa avait considéré que les modifications d'adaptation chroniques destinées à compenser une inhibition durable de la capture de l'iode par la thyroïde pourraient induire des effets à long terme, en particulier chez les populations présentant un déficit léger ou modéré en iode.

Dans une nouvelle étude en cours de publication (Haber *et al.*, 2021), les auteurs réfutent l'adéquation des logiciels (« PROAST » et « BMDS ») utilisés jusqu'à présent pour modéliser la dose réponse des données de Greer *et al.* (2002) et proposent une modélisation bayésienne conduisant à une valeur de BMDL de 30 µg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹.

Une fois l'étude de Haber *et al.* publiée, les experts considèrent qu'il convient de poursuivre l'expertise sur les différentes propositions de BMR et de modélisations des données de Greer *et al.* (2002) rapportées dans les publications susmentionnées, afin de statuer si elles sont de nature à remettre en cause la VTR retenue par les experts depuis 2011, fondée sur la dose sans effet observée dans l'étude de Greer *et al.* (2002).

3.4. Conclusions et recommandations du GT « Perchlorates » et du CES « VSR »

Le GT « Perchlorates » et le CES « VSR » notent la qualité des travaux réalisés par l'US EPA tant sur l'élaboration du modèle BBDR, que sur la recherche bibliographique portant sur les études épidémiologiques, afin d'estimer les concentrations en ions perchlorate pouvant mener à des troubles du neurodéveloppement chez l'enfant à naître. Le GT « Perchlorates » et le CES « VSR » relèvent la pertinence de cette approche novatrice en deux étapes, afin de considérer un effet néfaste et non un effet biologique précoce dans l'objectif d'affiner l'évaluation des risques sanitaires des ions perchlorate.

S'agissant du modèle BBDR de l'US EPA, la robustesse de la partie toxicocinétique de ce dernier a été évaluée de façon rigoureuse par l'Agence américaine elle-même. Cette évaluation montre que le modèle cinétique des ions perchlorate reproduit bien les différentes données disponibles dans la littérature, telles que l'évolution de la concentration plasmatique et l'excrétion urinaire cumulée chez l'adulte. En outre, cette partie du modèle remplit les conditions d'utilisation de l'IPCS (OMS, 2010) pour une évaluation des risques.

En revanche, la partie toxicodynamique du modèle BBDR ne permet pas de décrire la relation entre l'exposition aux ions perchlorate et la diminution maternelle de fT4, du fait notamment du manque de données disponibles (une seule étude Steinmaus *et al.*, 2016) pour réaliser une validation robuste de cette partie. De plus, la comparaison des variations des concentrations en fT4 prédites par l'étude de Steinmaus *et al.* (2016) et par le modèle BBDR montre que le modèle induit une sous-estimation importante.

Le GT « Perchlorates » et le CES « VSR » soulignent que certaines incertitudes de la partie toxicodynamique sont inhérentes à la nature complexe de la régulation de la fonction thyroïdienne.

D'autre part, une limite notable inhérente à l'étude NHANES utilisée par l'US EPA, réside dans le manque de données intra-individuelles appariées entre la TSH et les autres HT (T3 totale, T4 totale et fT4) ce qui remet en question les valeurs considérées pour la force du rétrocontrôle des HT sur TSH (valeurs de 0,398 et 1 pour le coefficient pTSH).

Le GT et le CES considèrent donc qu'au regard des incertitudes susmentionnées, le modèle BBDR ne peut être utilisé dans le cadre de l'élaboration d'une VTR et d'une évaluation de risque sanitaire.

Le GT et le CES observent que les impacts de ces incertitudes sur l'applicabilité du modèle BBDR ont également conduit l'équipe de Clewell *et al.* à recommander à l'US EPA de continuer à se référer à la RfD établie en 2005 et fondée sur l'inhibition de la capture thyroïdienne d'iodures (Clewell *et al.*, 2019).

S'agissant de la partie relative à l'épidémiologie, le GT « Perchlorates » approuve l'évaluation bibliographique de l'US EPA et le choix de l'étude de Korevaar *et al.* (2016) comme étude pivot à retenir pour décrire la relation entre fT4 maternelle et neurodéveloppement de l'enfant à naître, à la suite du modèle BBDR. En effet, le GT et le CES considèrent que les travaux de l'US EPA pour déterminer une relation entre la concentration de fT4 maternelle et le neurodéveloppement de l'enfant ont été bien menés.

Cependant, même si cette étude est la plus appropriée, des incertitudes subsistent sur la validité de l'extrapolation de la relation dose-réponse identifiée chez les femmes enceintes de

l'étude de Korevaar *et al.* (2016) non déficientes en iode, à la population ciblée par l'US EPA, à savoir des femmes avec un faible apport en iode journalier ($75 \mu\text{g}\cdot\text{j}^{-1}$).

Cette incertitude, ajoutée à celles du modèle BBDR validé sur la seule étude de Steinmaus *et al.* (2016), limite donc le degré de confiance que l'on peut accorder aux VTR proposées par l'US EPA.

Le GT « Perchlorates » et le CES « VSR » suggèrent donc de conserver la VTR actuelle de l'Anses de $0,7 \mu\text{g}\cdot\text{kg p.c.}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$ retenue par l'Agence en 2011, sur la base de l'étude de Greer *et al.* (2002) (Figure V). Ce choix est conservateur dans le sens où l'effet retenu ne s'appuie pas sur une observation clinique (hypothyroïdie) ou sur une altération biologique (diminution des taux des HT), mais sur un indicateur précoce d'une modification de la fonction thyroïdienne.

Comme pour d'autres VTR calculées selon le même type d'approche, il est donc difficile d'estimer le risque sanitaire lié à un dépassement de cette VTR en termes d'effets cliniquement observables (Anses 2014, 2018). En effet, comme montré précédemment, l'estimation du risque sanitaire nécessite de connaître à la fois le statut en iode de la population étudiée, à savoir ici les femmes enceintes, ainsi que les niveaux d'exposition aux ions perchlorate *via* l'eau et l'alimentation.

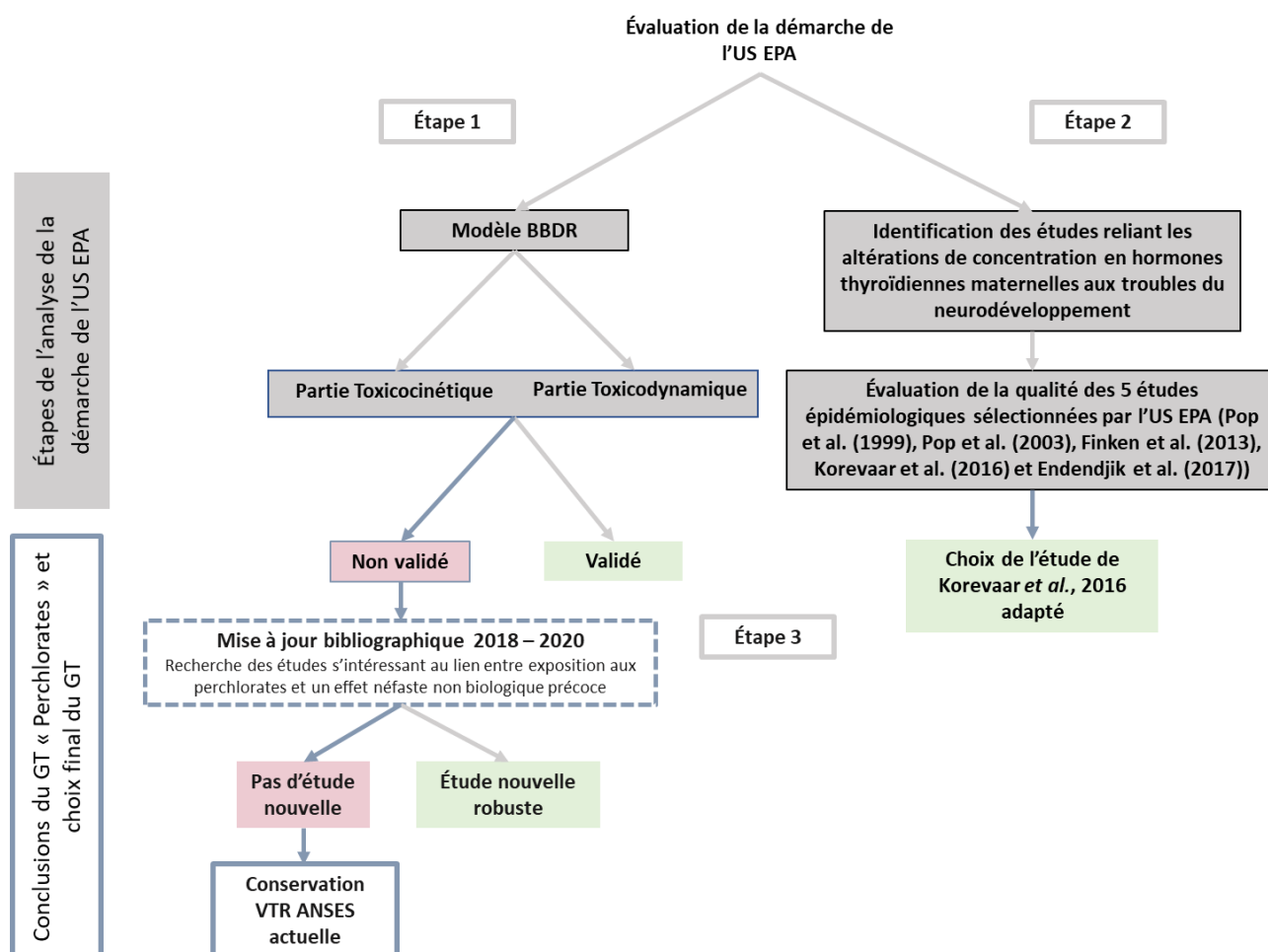


Figure V – Arbre décisionnel et conclusions du GT « Perchlorates » et du CES « VSR »

Afin d'envisager une révision de la VTR actuelle sur la base des effets des ions perchlorate sur le neurodéveloppement de l'enfant, le GT « Perchlorates » et le CES « VSR » considèrent qu'il serait nécessaire de s'appuyer sur les données d'études épidémiologiques :

- menées dans des cohortes de naissance en population générale, en incluant notamment des zones géographiques où l'exposition aux ions perchlorate est avérée ;
- recueillant des échantillons biologiques avec un protocole permettant de refléter une exposition aux ions perchlorate ainsi que l'apport en iode et la fonction thyroïdienne maternelle ;
- suivant le neurodéveloppement des enfants jusqu'à 6 ans au moins à l'aide de tests neuropsychologiques conduits par des professionnels de santé.

Tant que des données supplémentaires ne sont pas disponibles pour calibrer et valider la partie toxicodynamique du modèle BBDR au regard de la population d'intérêt, l'étude de Greer *et al.* (2002) reste donc un choix préférable aux propositions de l'US EPA pour l'élaboration d'une VTR. Le GT « Perchlorates » et le CES « VSR » considèrent par conséquent qu'il n'est pas justifié de remettre en question la VTR actuelle de l'Anses à la lumière des travaux de l'US EPA.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail endosse les conclusions et recommandations du GT « Perchlorates » et du CES « VSR » qui portent sur la réévaluation de la VTR chronique par voie orale pour les ions perchlorate.

La VTR chronique par voie orale retenue par l'Agence depuis 2011, fondée sur la dose sans effet observé dans l'étude de Greer *et al.* (2002), est par conséquent toujours recommandée par l'Agence. L'Anses rappelle que cette VTR s'appuie sur un indicateur précoce de la modification de la fonction thyroïdienne et qu'à cet égard elle constitue un choix protecteur.

Tableau IV : VTR chronique par voie orale pour les ions perchlorate

Type de VTR	Effet critique (étude clé)	Dose critique	UF	VTR
VTR chronique par voie orale	Inhibition de la capture d'ions iodure radiomarqués par la thyroïde Greer <i>et al.</i> , 2002	NOEL = 7 µg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹	10 UF _H = 10	0,7 µg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹

De plus, l'Agence indique qu'elle a retenu de poursuivre son expertise, en vue d'analyser la publication de Haber *et al.*, qui étudie différentes propositions de *Benchmark response* (BMR) et de modélisations des données de Greer *et al.* (2002), afin de statuer si elles sont de nature à reconsidérer cette VTR.

L'Anses considère cependant qu'une révision de fond de la VTR, notamment sur la base des effets des ions perchlorate sur le neurodéveloppement de l'enfant, nécessiterait de nouvelles données d'études épidémiologiques :

- menées dans des cohortes de naissance en population générale, en incluant notamment des zones géographiques où l'exposition aux ions perchlorate est avérée ;
- recueillant des échantillons biologiques avec un protocole permettant de refléter une exposition aux ions perchlorate ainsi que l'apport en iode et la fonction thyroïdienne maternelle ;
- suivant le neurodéveloppement des enfants jusqu'à 6 ans au moins à l'aide de tests neuropsychologiques conduits par des professionnels de santé.

L'Anses souligne que l'effet critique des ions perchlorate repose sur une altération de la fonction thyroïdienne, donc la modification d'une régulation endocrine. Le fait de statuer sur la caractérisation du danger des ions perchlorate en tant que perturbateurs endocriniens (PE) nécessiterait d'engager une évaluation complète de ce danger spécifique. À l'heure actuelle, des travaux sont menés au niveau européen dans le cadre du règlement *Registration evaluation and authorisation of chemicals* (REACH) par l'agence allemande : sur la base de son rapport d'évaluation (BAuA, 2016), un dossier d'identification des ions perchlorate en tant que substances extrêmement préoccupantes (SVHC) est en cours de finalisation au regard de leur caractérisation PE pour l'environnement et les écosystèmes ; il sera suivi par un rapport d'analyse des meilleures options de gestion de risque (RMOA) afin de limiter les émissions d'ions perchlorate dans l'environnement, qui est attendu dans les prochaines semaines. À leurs sorties, l'Anses analysera ces travaux et déterminera les compléments d'expertise utiles pour la protection de l'Homme au regard de l'exposition aux ions perchlorates.

Dr Roger Genet

MOTS-CLÉS

Perchlorates, ions, risques sanitaires, valeur toxicologique de référence, eaux destinées à la consommation humaine (EDCH).

Perchlorates, ions, health risks, toxicological reference value, drinking water.

BIBLIOGRAPHIE

- Ain, K. B., Y. Mori et S. Refetoff. 1987. "Reduced clearance rate of thyroxine-binding globulin (TBG) with increased sialylation: a mechanism for estrogen-induced elevation of serum TBG concentration." *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 65(4), 689–696. <https://doi.org/10.1210/jcem-65-4-689>
- Andersen, S. L., P. A. Christensen, L. Knøsgaard, S. Andersen, A. Handberg, A. B. Hansen et P. Vestergaard. 2020. "Classification of Thyroid Dysfunction in Pregnant Women Differs by Analytical Method and Type of Thyroid Function Test." *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 105(11), dgaa567. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa567>
- Anses. 2011. Avis du 18 juillet 2011 relatif à l'évaluation des risques sanitaires liés à la présence d'ions perchlorate dans les eaux destinées à la consommation humaine (saisine 2011-SA-0024). Maisons-Alfort : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail.
- Anses. 2012. Avis du 20 juillet 2012 relatif aux études épidémiologiques portant sur les associations entre une exposition aux ions perchlorate dans l'eau de boisson et la fonction thyroïdienne dans des populations spécifiques (saisine 2011-SA-0119). Maisons-Alfort : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail.
- Anses. 2014. Avis du 8 avril 2014 relatif à la présence d'ions perchlorate dans le lait infantile et dans l'eau destinée à la consommation humaine en France (saisines n° 2011-SA-0208 et n° 2011-SA-0336). Maisons-Alfort : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail.
- Anses. 2018. Avis du 26 décembre 2018 relatif à la « Pertinence de la ré-évaluation de la valeur guide pour les ions perchlorate dans l'eau destinée à la consommation humaine » (saisines n° 2016-SA-0155 et 2017-SA-0170). Maisons-Alfort : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail.
- Ansm. 2020. Référentiel des ATU nominatives. IRENAT 300 mg/ml, solution buvable en gouttes.
- ATSDR. 2009. *Toxicological profile for perchlorates*. U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service Agency for Toxic Substances and Disease Registry.
- Attanasio R., F. Scinicariello, B. C. Blount, L. Valentin-Blasini, K. A. Rogers, D. C. Nguyen et H. E. Murray. 2011. "Pendrin mediates uptake of perchlorate in a mammalian in vitro system." *Chemosphere* 84(10):1484-1488. doi: 10.1016/j.chemosphere.2011.04.038.
- Bartalena, L., S. Brogioni, L. Grasso, F. Bogazzi, A. Burelli et E. Martino. 1996. "Treatment of amiodarone-induced thyrotoxicosis, a difficult challenge: results of a prospective study." *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 81(8), 2930–2933. <https://doi.org/10.1210/jcem.81.8.8768854>;
- BAuA. 2016. *Substance evaluation conclusion document as required by Reach Article 48 and*

Evaluation Report for sodium perchlorate - EC N°231-511-9, CAS N°7601-89-0. Federal Institute for Occupational Safety and Health. Accessible sur le site de l'ECHA au lien suivant : <https://echa.europa.eu/fr/information-on-chemicals/evaluation/community-rolling-action-plan/corap-table/-/dislist/details/0b0236e1807ea4f2>

- Bernal, J. et F. Pekonen. 1984. "Ontogenesis of the nuclear 3,5,30-triiodo-L-thyronine receptor in the human fetal brain." *Endocrinology*. 114(2):677-9
- Biondi B. 2012. "Natural history, diagnosis and management of subclinical thyroid dysfunction." *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 26(4):431-46.
- Braverman, L. E., E. N. Pearce, X. He, S. Pino, M. Seeley, B. Beck, B. Magnani, B. C. Blount, et A. Firek. 2006. "Effects of six months of daily low-dose perchlorate exposure on thyroid function in healthy volunteers." *J Clin Endocrinol Metab* 91 (7):2721-4. doi: 10.1210/jc.2006-0184.
- Bruce, G. M., L. M. Corey, E. N. Pearce, L. E. Braverman et R. C. Pleus. 2018. "Determination of Thresholds of Radioactive Iodine Uptake Response With Clinical Exposure to Perchlorate: A Pooled Analysis." *Journal of occupational and environmental medicine* 60(4), e199–e206.
- Budenhofer, B. K., N. Ditsch, U. Jeschke, R. Gärtner et B. Toth. "Thyroid (dys-)function in normal and disturbed pregnancy." *Arch Gynecol Obstet* 2013;287(1):1-7.
- Clewell, H. J., 3rd, P. R. Gentry, C. E. Hack, T. Greene et R. A. Clewell. 2019. "An evaluation of the USEPA Proposed Approaches for applying a biologically based dose-response model in a risk assessment for perchlorate in drinking water." *Regul Toxicol Pharmacol* 103:237-252. doi: 10.1016/j.yrtph.2019.01.028.
- Clewell, R. A., E. A. Merrill, J. M. Gearhart, P. J. Robinson, T. R. Sterner, D. R. Mattie et H. J. Clewell, 3rd. 2007. "Perchlorate and radioiodide kinetics across life stages in the human: using PBPK models to predict dosimetry and thyroid inhibition and sensitive subpopulations based on developmental stage." *J Toxicol Environ Health A* 70 (5):408-28. doi: 10.1080/15287390600755216.
- Concilio, S. C., H. R. Zhekova, S. Y. Koskov et S. T. Russell. 2020. "Inter-species variation in monovalent anion substrate selectivity and inhibitor sensitivity in the sodium iodide symporter (NIS)." *PloS one* vol. 15,2 e0229085. doi:10.1371/journal.pone.0229085.
- Cotzias, C., S. J. Wong, E. Taylor, P. Seed et J. Girling. 2008. "A study to establish gestationspecific reference intervals for thyroid function tests in normal singleton pregnancy." *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology* 137(1), 61-66. doi: 10.1016/j.ejogrb.2007.10.007.
- Durand, M. J. 1938. "Recherches sur l'élimination des perchlorates, sur leur répartition dans les organes et sur leur toxicité." *Bulletin de la Société de Chimie Biologique* 20:422-433.
- EFSA CONTAM Panel (EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain), 2014. *Scientific Opinion on the risks to public health related to the presence of perchlorate in food, in particular fruits and vegetables*. EFSA Journal 2014;12(10):3869, 117 pp. doi:10.2903/j.efsa.2014.3869.
- Eichler, O. 1929. "Zur Pharmakologie der Perchloratwirkung [The pharmacology of the perchlorate effect]." *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* 144:251-260.
- Elhaj, E. T., I. Adam, M. A. Ahmed, et M. F. Lutfi. 2016. "Trimester-specific thyroid hormone reference ranges in Sudanese women." *BMC Physiology*, 16(1), 5. doi: 10.1186/s12899-016-0025-0

- Endendijk, J. J., H. A. A. Wijnen, V. J. M. Pop, et A. L. van Baar. 2017. "Maternal thyroid hormone trajectories during pregnancy and child behavioral problems." *Horm Behav* 94:84-92. doi: 10.1016/j.yhbeh.2017.06.007.
- Fetene, D. M., K. S. Betts et R. Alati. 2017. "Mechanisms in endocrinology: Maternal thyroid dysfunction during pregnancy and behavioural and psychiatric disorders of children: a systematic review." *European Journal of Endocrinology* 177(5), R261-R273.
- Fewtrell, L., R. Kaufmann et A. Lead Prüss-Üshin. 2003. "Assessing the environmental burden of disease at national and local levels." *Environmental burden of diseases series n°2*. Who, Geneva; 65p
https://www.who.int/quantifying_ehimpacts/publications/en/leadebd2.pdf?ua=1
- Filis, P., S. Hombach-Klonisch, P. Ayotte, N. Nagrath, U. Soffientini, T. Klonisch, P. O'Shaughnessy et P.A. Fowler. 2018. "Maternal smoking and high BMI disrupt thyroid gland development." *BMC medicine* 16(1), 194.
- Finken, M. J., M. van Eijnden, E. M. Loomans, T. G. Vrijkotte et J. Rotteveel. 2013. "Maternal hypothyroxinemia in early pregnancy predicts reduced performance in reaction time tests in 5- to 6-year-old offspring." *J Clin Endocrinol Metab* 98 (4):1417-26. doi: 10.1210/jc.2012-3389.
- Garber, J. R., R. H. Cobin, H. Gharib, J. V. Hennessey, I. Klein, J. I. Mechanick, R. Pessah-Pollack, P. A. Singer et K. A. Woeber. 2012. "Clinical Practice Guidelines for Hypothyroidism in Adults : Cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association." *Thyroid* 22(12):1200-51.
- Ghassabian, A., J. Steenweg-de Graaff, R. P. Peeters, H. A. Ross, V. W. Jaddoe, A. Hofman, F. C. Verhulst, T. White et T. Tiemeier. 2014. "Maternal urinary iodine concentration in pregnancy and children's cognition: results from a population-based birth cohort in an iodine-sufficient area." *BMJ open* 4(6), e005520. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-005520>
- Giannocco, G., M. M. L. Kizys., R. M. Maciel et J. Sena de Souza. 2020. "Thyroid hormone, gene expression, and Central Nervous System: Where we are". *Seminars in cell and developmental biology*. doi.org/10.1016/j.semcdb.2020.09.007.
- Glinoe, D. 1997. "The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology." *Endocrine reviews* vol. 18,3 : 404-33. doi:10.1210/edrv.18.3.0300
- Greer, M. A., G. Goodman, R. C. Pleus et S. E. Greer. 2002. "Health effects assessment for environmental perchlorate contamination: the dose response for inhibition of thyroidal radioiodine uptake in humans." *Environmental health perspectives* 110(9), 927-937. <https://doi.org/10.1289/ehp.02110927>
- Haber, L. T., R. S. Schoeny et B. C. Allen. 2021. "Impact of updated BMD modeling methods on perchlorate and chlorate assessments of human health hazard." *Toxicology letters* 340, 89-100. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2021.01.001>
- Hadlow, N. C., K. M. Rothacker, R. Wardrop, S. J. Brown, E. M. Lim et J. P. Walsh. 2013. "The relationship between TSH and free T4 in a large population is complex and nonlinear and differs by age and sex." *J Clin Endocrinol Metab* 98 (7):2936-43. Doi:10.1210/jc.2012-4223.
- Häggsström, M. 2014. "Medical gallery of Mikael Häggsström 2014." *WikiJournal of Medicine*, 1 (2), doi:10.15347/WJM/2014.008.
- Howdeshell, K. L. 2002. "A model of the development of the brain as a construct of the thyroid system." *Environ Health Perspect*. PMID: 12060827.

- INERIS. 2011. Profil toxicologique et choix de valeur de référence pour le perchlorate lors d'expositions chroniques par voie orale. Rapport d'étude n° DRC-11-119475-02737A. pp. 24
- IPCS (International Program on Chemical Safety), 2010. "Characterization and application of physiologically based pharmacokinetic models in risk assessment." World Health Organization, International Programme on Chemical Safety, Geneva, Switzerland.
- Jansen, T. A., T. Korevaar, T. A. Mulder, T. White, R. L. Muetzel, R. P. Peeters et H. Tiemeier. 2019. "Maternal thyroid function during pregnancy and child brain morphology: a time window-specific analysis of a prospective cohort." *Lancet Diabetes Endocrinol* 7 (8):629-637. doi: 10.1016/s2213-8587(19)30153-6.
- JECFA. 2011. "Safety evaluation of certain contaminants in food." FAO JECFA monographs 8, dans WHO Food Additives Series 63 : Organisation des Nations unies pour l'alimentation et l'agriculture / Organisation mondiale de la santé
- Kamm, G. et G. Drescher. 1973. "Demonstration of perchlorate in the urine." *Beitr Gerichtl Med* 30:206-10.
- Karthikprabua B., A.Palanimurugana, A.Dhanalakshmi, K.Kannana et S.Thangadurai. 2020. "Perchlorate contamination assessment and hypothyroidism in rat studies using water samples collected around Kovil Patti, Tuticorin District of Tamil Nadu, India." *Microchemical journal* : 154 (104570). <https://doi.org/10.1016/j.microc.2019.104570>
- Khalid, A. S., Z. Marchocki, K. Hayes, J. E. Lutomski, C. Joyce, M. Stapleton, J. O'Mullane et K. O'Donoghue. 2014. "Establishing trimester-specific maternal thyroid function reference intervals." *Annals of Clinical Biochemistry* 51(2), 277-283. doi: 10.1177/0004563213496394
- Kim, Y. A. et Y. J. Park. 2014. "Prevalence and risk factors of subclinical thyroid disease." *Endocrinology and metabolism*, 29(1), 20–29. <https://doi.org/10.3803/EnM.2014.29.1.20>
- Korevaar, T., R. Muetzel, M. Medici, L. Chaker, V. W. Jaddoe, Y. B. de Rijke, E. A. Steegers, T. J. Visser, T. White, H. Tiemeier et R. P. Peeters. 2016. "Association of maternal thyroid function during early pregnancy with offspring IQ and brain morphology in childhood: a population-based prospective cohort study." *The lancet. Diabetes & endocrinology* 4(1), 35–43. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00327-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00327-7)
- Korevaar, T., H. Tiemeier et R. P. Peeters. 2018. "Clinical associations of maternal thyroid function with foetal brain development: Epidemiological interpretation and overview of available evidence." *Clinical endocrinology* 89(2), 129–138. <https://doi.org/10.1111/cen.13724>
- Lawrence, J. E., S. H. Lamm, S. Pino, K. Richman et L. E. Braverman. 2000. "The effect of short-term low-dose perchlorate on various aspects of thyroid function." *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association* 10(8), 659–663. <https://doi.org/10.1089/10507250050137734>
- Lawrence, J., S. Lamm et L. E. Braverman. 2001. "Low dose perchlorate (3 mg daily) and thyroid function." *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association* 11(3), 295. <https://doi.org/10.1089/105072501750159796>
- Levie, D., T. Korevaar, S. C. Bath, A. Dalmau-Bueno, M. Murcia, M. Espada, M. Dineva, J. M. Ibarluzea, J. Sunyer, H. Tiemeier, M. Rebagliato, M. P. Rayman, R. P. Peeters et M. Guxens. 2018. "Thyroid Function in Early Pregnancy, Child IQ, and Autistic Traits: A Meta-Analysis of Individual Participant Data." *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 103(8), 2967–2979. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-00224>

- Li, C., Z. Shan, J. Mao., W. Wang, X. Xie, W. Zhou et W. Teng. 2014. "Assessment of thyroid function during first-trimester pregnancy: What is the rational upper limit of serum TSH during the first trimester in Chinese pregnant women?" *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 99(1), 73-79. doi: 10.1210/jc.2013-1674
- Lisco, G., A. De Tullio, V. A. Giagulli, G. De Pergola et V. Triggiani. "Interference on Iodine Uptake and Human Thyroid Function by Perchlorate-Contaminated Water and Food." *Nutrients*. 2020 Jun 4;12(6):1669. doi: 10.3390/nu12061669.
- Lumen, A., D. R. Mattie et J. W. Fisher. 2013. "Evaluation of perturbations in serum thyroid hormones during human pregnancy due to dietary iodide and perchlorate exposure using a biologically based dose-response model." *Toxicol Sci* 133 (2):320-41. doi: 10.1093/toxsci/kft078.
- Männistö, T., H. M. Surcel, A. Ruokonen, M. Vääräsmäki, A. Pouta, A. Bloigu, M-J. Järvelin, A-L. Hartikainen et E. Suvanto. 2011. "Early pregnancy reference intervals of thyroid hormone concentrations in a thyroid antibody-negative pregnant population." *Thyroid* 21(3), 291-298. doi: 10.1089/thy.2010.0337
- McCanlies, E. C., C. C. Ma, J. K. Gu, D. Fekedulegn, W. T. Sanderson, Y. J. Ludeña-Rodriguez, et I. Hertz-Picciotto. 2019. "The CHARGE study: an assessment of parental occupational exposures and autism spectrum disorder." *Occup Environ Med* Sep;76(9):644-651. doi: 10.1136/oemed-2018-105395.
- Medici, M., Y. B. de Rijke, R. P. Peeters, E. W. Visser, S. M. de Muinck Keizer-Schrama, V. V. Jaddoe, A. Hofman, H. Hoojikaas, Y. B. De Rijke, H. Tiemer, J. J. Bongers-Schokking, T. J. Visser, R. P. Peeters et E. A. P. Steegers. 2012. "Maternal early pregnancy and newborn thyroid hormone parameters: The Generation R study." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 97(2), 646-652. doi: 10.1210/jc.2011-2398
- Medici, M., T. Korevaar, E. W. Visser, T. J. Visser, R. P. Peeters. "Thyroid function in pregnancy: What is normal?" *Biochim Clin* 2016;40 (4):383-92.
- Merrill, E. A., R. A. Clewell, P. J. Robinson, A. M. Jarabek, J. M. Gearhart, T. R. Sterner et J. W. Fisher. 2005. "PBPK model for radioactive iodide and perchlorate kinetics and perchlorate-induced inhibition of iodide uptake in humans." *Toxicol Sci* 83 (1):25-43. doi: 10.1093/toxsci/kfi017.
- Moleti, M., B. Di Bella, G. Giorgianni, A. Mancuso, A. De Vivo, A. Alibrandi, F. Vermiglio. 2011. "Maternal thyroid function in different conditions of iodine nutrition in pregnant women exposed to mild-moderate iodine deficiency: an observational study." *Clinical Endocrinology*, 74(6), 762-768. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04007.x
- Moncayo, R., B. Zanon, K. Heim, K. Ortner et H. Moncayo. 2015. "Thyroid function parameters in normal pregnancies in an iodine sufficient population." *BBA Clinical* 3, 90-95. doi: 10.1016/j.bbacli.2014.12.006
- Moog, N. K., S. Entringer, C. Heim, P.D. Wadhwa, N. Kathmann et C. Buss. 2017. "Influence of maternal thyroid hormones during gestation on fetal brain development." *Neuroscience*, 342, 68-100.
- Moon, H. W., H. J. Chung, C. M. Park, M. Hur et Y. Yun. 2015. "Establishment of trimesterspecific reference intervals for thyroid hormones in Korean pregnant women." *Annals of Laboratory Medicine* 35(2), 198-204. doi: 10.3343/alm.2015.35.2.198
- Morreale de Escobar, G., M. J. Obregón et F. E. Del Rey. 2004a. "Maternal thyroid hormones early in pregnancy and fetal brain development." *Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism* 18(2), 225-248. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2004.03.012>

- Morreale De Escobar G., M. J. Obregon et F. Escobar Del Rey. "Role of thyroid hormone during early brain development." *Eur J Endocrinol* 2004b;151 Suppl:U25-37.
- National Toxicology Program. 2015. *OHAT risk of bias rating tool for human and animal studies*.
- NRC. 2005. *Health Implications of Perchlorate Ingestion*. Washington, DC: National research council of the national academies.
- OEHHA. 2015. *Public health goal : Perchlorate in drinking water*. Office of environmental health hazard assessment.
- OMS. 2007. *Reaching optimal Iodine Nutrition in Pregnant and Lactating Women and Young Children*. Joint statement by the World Health Organization and the United Nations Children's Fund.
"https://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/WHOStatement__IDD_pregnancy.pdf?ua=1"
- OMS. 2016. *Perchlorate in drinking water. Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-Water Quality*. Organisation mondiale de la santé.
- Orathel, S. P., R. Thomas, N. Chandramohanakumar, J. J. Kulavelil, K. G. Kumar, V. U. Menon, P. Jayaprakash, S. Krishnan, P. S. Manju, S. Param, M. G. Rajamanickam, U. G. Unnikrishnan, J. Thomas J et P. Jose. 2020. "Possible Effects of Perchlorate Contamination of Drinking Water on Thyroid Health." *J Thyroid Res* 13;2020:5208657. doi: 10.1155/2020/5208657.
- Ostby, Y., C. K. Tamnes, A. M. Fjell, L. T. Westlye, P. Due-Tønnessen et K. B. Walhovd. 2009. "Heterogeneity in subcortical brain development: A structural magnetic resonance imaging study of brain maturation from 8 to 30 years." *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 29(38), 11772–11782. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1242-09.2009>
- Panesar, N. S., C. Y. Li et M. S. Rogers. 2001. "Reference intervals for thyroid hormones in pregnant Chinese women." *Annals of Clinical Biochemistry* 38(Pt 4), 329-332. doi: 10.1258/0004563011900830
- Paus, T., D. L. Collins, A. C. Evans, G. Leonard, B. Pike et A. Zijdenbos. 2001. "Maturation of white matter in the human brain: a review of magnetic resonance studies." *Brain research bulletin* 54(3), 255–266. [https://doi.org/10.1016/s0361-9230\(00\)00434-2](https://doi.org/10.1016/s0361-9230(00)00434-2)
- Peeters, R. P. et T. J. Visser. Mis à jour en 2017. "Metabolism of Thyroid Hormone." *Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285545/>
- Pop, V. J., E. P. Brouwers, H. L. Vader, T. Vulmsa, A. L. van Baar et J. J. de Vijlder. 2003. "Maternal hypothyroxinaemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3-year follow-up study." *Clin Endocrinol (Oxf)* 59 (3):282-8. doi: 10.1046/j.1365-2265.2003.01822.x.
- Pop, V. J., J. L. Kuijpers, A. L. Van Baar, G. Verkerk, M. M. Van Son, J. J. De Vijlder, T. Vulmsa, W. M. Wiersinga, H. A. Drexhage et H. L. Vader. 1999. "Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy." *Clinical Endocrinology* 50 (2):149-155. doi: 10.1046/j.1365-2265.1999.00602.x.
- Santé Canada. 2020. Valeur préliminaire pour le perchlorate dans l'eau potable – Résumé technique <https://www.canada.ca/fr/services/sante/publications/vie-saine/valeur-preliminaire-perchlorate.html>

- Schlosser, P. M. 2016. "Revision of the affinity constant for perchlorate binding to the sodium-iodide symporter based on in vitro and human in vivo data." *J. Appl. Toxicol.* 36: 1531–1535. doi: 10.1002/jat.3337.
- Serrano-Nascimento, C., J. Calil-Silveira, R. Dalbosco, T. T. Zorn, M. T. Nunes. 2018. "Evaluation of hypothalamus-pituitary-thyroid axis function by chronic perchlorate exposure in male rats. *Environmental Toxicology.*" (2):209-219. DOI: 10.1002/tox.22509.
- Slominski, A., J. Wortsman, L. Kohn, K. B. Ain, M. G. M. Venkataraman, A. Pisarchik, J. Hoon Chung, C. Giuliani, M. Thornton, G. Slugocki et J. Tobin 2002. "Expression of hypothalamic-pituitary-thyroid axis related genes in the human skin." *The Journal of Investigative Dermatology.* 119(6):1449-1455. DOI: 10.1046/j.1523-1747.2002.19617.x.
- Soldin, O. P., R. E. Tractenberg, J. G. Hollowell, J. Jonklaas, N. Janicic et S. J. Soldin. 2004. "Trimester-specific changes in maternal thyroid hormone, thyrotropin, and thyroglobulin concentrations during gestation: trends and associations across trimesters in iodine sufficiency." *Thyroid* 14(12), 1084-1090. doi: 10.1089/thy.2004.14.1084.
- Springer, D., J. Jiskra, Z. Limanova, T. Zima, E. Potlukova. 2017. "Thyroid in pregnancy: From physiology to screening." *Crit Rev Clin Lab Sci* 0(0):1-15
- Steinmaus, C., M. Pearl, M. Kharrazi, B. C. Blount, M. D. Miller, E. N. Pearce, L. Valentin-Blasini, G. DeLorenze, A. N. Hoofnagle et J. Liaw. 2016. "Thyroid Hormones and Moderate Exposure to Perchlorate during Pregnancy in Women in Southern California." *Environ Health Perspect* 124 (6):861-7. doi: 10.1289/ehp.1409614.
- Stricker, R., M. Echenard, R. Eberhart, M. C. Chevailler, V. Perez, F. A. Quinn et R. Stricker. 2007. "Evaluation of maternal thyroid function during pregnancy: the importance of using gestational age-specific reference intervals." *European Journal of Endocrinology* 157(4), 509- 514. doi: 10.1530/eje-07-0249.
- Szinnai, G., L. Lacroix, A. Carré, F. Guimiot, M. Talbot, J. Martinovic., A. L. Delezoide, M. Vekemans, S. Michiels, B. Caillou, M. Schlumberger, J. M. Bidart et M. Polak. 2007. "Sodium/iodide symporter (NIS) gene expression is the limiting step for the onset of thyroid function in the human fetus." *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 92(1), 70–76. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-1450>.
- Téllez, R. T., P. M. Chacón, C. R. Abarca, B. C. Blount, C. B. Van Landingham, K. S. Crump, et J. P. Gibbs. 2005. "Long-term environmental exposure to perchlorate through drinking water and thyroid function during pregnancy and the neonatal period." *Thyroid* 15 (9):963-975. doi: 10.1089/thy.2005.15.963.
- Thompson, W., G. Russell, G. Baragwanath, J. Matthews, B. Vaidya et J. Thompson-Coon. 2018. "Maternal thyroid hormone insufficiency during pregnancy and risk of neurodevelopmental disorders in offspring: A systematic review and meta-analysis." *Clin Endocrinol (Oxf)* 88 (4):575-584. doi: 10.1111/cen.13550.
- US EPA. 2005. *Perchlorate and perchlorate salts*. Dans Integrated Risk Information System. Washington, DC: U.S. Environmental protection agency.
- US EPA. 2017. *External Peer Review for EPA's Draft Biologically Based Dose-Response (BBDR) Model and Draft BBDR Model Report for Perchlorate in Drinking Water*. Washington, DC: U.S. Environmental protection agency.
- US EPA. 2018. *External peer review for EPA's proposed approaches to inform the derivation of a maximum contaminant level goal for perchlorate in drinking water*. Dans Post-meeting peer review summary report. Washington, DC: U.S. Environmental protection agency.

- US EPA. 2019a. *Proposed Approaches to Inform the Derivation of a Maximum Contaminant Level Goal for Perchlorate in Drinking Water*. Volume I, May 2019. Washington, DC: U.S. Environmental protection agency.
- US EPA. 2019b. *Proposed Approaches to Inform the Derivation of a Maximum Contaminant Level Goal for Perchlorate in Drinking Water – BBDR Modeling*. Volume II Appendix A, May 2019. Washington, DC: U.S. Environmental protection agency.
- US EPA. 2019c. *Proposed Approaches to Inform the Derivation of a Maximum Contaminant Level Goal for Perchlorate in Drinking Water*. Volume III Appendices B-J, May 2019. Washington, DC: U.S. Environmental protection agency.
- US EPA. 2019d. *Technical Support Document : Deriving a Maximum Contaminant Level Goal for Perchlorate in Drinking Water*. Volume III Appendices B-J, May 2019. Washington, DC: U.S. Environmental protection agency.
- US EPA. 2020. *Drinking Water: Final Action on Perchlorate* <https://www.govinfo.gov/content/pkg/FR-2020-07-21/pdf/2020-13462.pdf>
- Visser, T. J. 1996. "Pathways of thyroid hormone metabolism." *Acta medica Austriaca* 23(1-2), 10–16.
- Weterings, P. J., C. Loftus et T. A. Lewandowski. 2016. "Derivation of the critical effect size/benchmark response for the dose-response analysis of the uptake of radioactive iodine in the human thyroid." *Toxicology letters* 257, 38–43. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2016.06.004>
- White, T., H. E. Marroun, I. Nijs, M. Schmidt, A. van der Lugt, P. A. Wielopolki, V. W. V. Jaddoe, A. Hofman, G. P. Krestin, H. Tiemeier et F. C. Verhulst. 2013. "Pediatric population-based neuroimaging and the Generation R Study: the intersection of developmental neuroscience and epidemiology." *Eur J Epidemiol* 28, 99–111. <https://doi.org/10.1007/s10654-013-9768-0>
- Williams, G.R. 2008. "Neurodevelopmental and neurophysiological actions of thyroid hormone." *J Neuroendocrinol* 20(6):784-94.
- Yan, Y. Q., D. Z. Dong, L. Dong, F. R. Wang, X. M. Yang, X. Y. Jin, L-X. Lin, Y-N. Sun et Z-P. Chen. 2011. "Trimester- and method-specific reference intervals for thyroid tests in pregnant Chinese women: Methodology, euthyroid definition and iodine status can influence the setting of reference intervals." *Clinical Endocrinology* 74, 262-269.
- Yu, J., H. W. Dong, L.T. Shi, X. Y. Tang, J. R. Liu, J. H. Shi. 2019. "Reproductive toxicity of perchlorate in rats." *Food Chem Toxicol* 128:212-222. doi: 10.1016/j.fct.2019.04.014.
- Zhang, X., B. Yao, C. Li, J. Mao., W. Wang, X. Xie, X. Teng , C. Han , W. Zhou, C. Li , B. Xu, L. Bi, T. Meng, J. Du, S. Zhang, Z. Gao, L. Yang, C. Fan, W. Teng et Z. Shan. 2016. "Reference Intervals of Thyroid Function During Pregnancy: Self-Sequential Longitudinal Study Versus Cross-Sectional Study." *Thyroid* 26(12), 1786-1793. doi: 10.1089/thy.2016.0002
- Zhu, F., M. Huang, J. Jiao, P. Zhuang, L. Mao et Y. Zhang. 2019. "Environmental exposure to perchlorate, nitrate, and thiocyanate in relation to obesity: A population-based study." *Environ Int* 133(Pt B):105191. doi: 10.1016/j.envint.2019.105191.
- Zoeller, R. T. et J. Rovet. 2004. "Timing of thyroid hormone action in the developing brain: clinical observations and experimental findings." *Journal of neuroendocrinology* 16(10), 809–818. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2004.01243.x>

CITATION SUGGÉRÉE

Anses. (2021). Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à la « Pertinence de la ré-évaluation des risques sanitaires liés à la présence d'ions perchlorate dans les eaux destinées à la consommation humaine à la lumière des travaux de l'US EPA publiés le 23 mai 2019 ». (Saisine 2019-SA-0116). Maisons-Alfort : Anses, 82 p.

ANNEXE 1 – INTERVENANTS

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.

GROUPE DE TRAVAIL « GT PERCHLORATES »

Président

M. Nicolas CHEVALIER – Médecin endocrinologue, CHU de Nice – Compétences : Endocrinologie, spécialiste de la thyroïde, épidémiologiste clinicien.

Membres

M. Laurent BODIN – Ingénieur chercheur, Commissariat à l'énergie atomique (CEA) – Compétences : Modélisation PB-PK, toxicologie fondamentale et clinique.

Mme. Céline BROCHOT – Responsable de l'unité Modèles pour l'écotoxicologie et la toxicologie, INERIS – Compétences : Toxicocinétiques, Modélisation PB-PK.

M. Jean-Baptiste FINI – CNRS, Muséum National d'Histoire Naturel (MNHN) – Compétences : Perturbateurs endocriniens, thyroïde, écotoxicologie, reproduction, tests.

M. Robert GARNIER – Médecin toxicologue, Centre antipoison de Paris - Compétences : Toxicologie médicale, Santé au travail - Santé environnementale.

M. Michel LAURENTIE – Directeur de recherche, Anses (Laboratoire de Fougères) – Compétences : Modélisation PB-PK, méthodologie, biostatistiques, statistiques.

Mme Sakina MHAOUTY-KODJA – Directrice de recherche, CNRS – Compétences : Santé environnement, neurodéveloppement, endocrinologie, biologie de la reproduction, toxicologie.

Mme Marion MORTAMAIS – Vétérinaire, chercheur postdoctoral, Inserm Occitanie Méditerranée - Compétences : Épidémiologie, épidémiologie environnementale, statistiques.

Mme Isabelle OLIVER-PETIT – Médecin pédiatre, CHU Toulouse - Compétences : Pédiatrie, néonatalogie, retard de croissance et de développement.

Mme Catherine VIGUIÉ – Vétérinaire, directrice de Recherche, INRAE – Compétences : Toxicologie, perturbateurs endocriniens, thyroïde, biologie de la reproduction.

M. Jean-Louis WÉMEAU – Professeur émérite d'endocrinologie, Médecin endocrinologue, CHU Lille, Membre titulaire de l'Académie de Médecine - Compétences : Médecine interne, endocrinologie, thyroïde, symporteur de l'iode, perturbateurs endocriniens, perchlorates.

COMITE D'EXPERTS SPECIALISE

Les travaux, objets du présent rapport ont été suivis et adoptés par le CES « VSR » (2021-2023) suivant :

COMITE D'EXPERTS SPECIALISE « VALEURS SANITAIRES DE REFERENCE » (CES VSR) (2021-2023)

Président

M. Fabrice MICHIELS – Médecin du travail / toxicologue à l'Association Interentreprises pour la Santé au Travail Corrèze – Compétences : Médecine du travail, toxicologie.

Vice-président

Mme Anne MAITRE – Professeur des Universités – Praticien Hospitalier (PU-PH) au Laboratoire de Toxicologie Professionnelle et Environnementale, CHU de Grenoble ; Responsable de l'équipe « Environnement et prédiction de la santé des populations », Laboratoire TIMC, Université Grenoble Alpes – Compétences : Médecine, toxicologie, IBE, métrologie des polluants, hygiène industrielle.

Membres

M. Luc BELZUNCES – Directeur de Recherche et Directeur du Laboratoire de Toxicologie Environnementale à l'INRAE – Compétences : Toxicologie générale, neurotoxicologie, écotoxicologie, chimie analytique, évaluation des risques.

Mme Michèle BISSON – Toxicologue Responsable d'étude à l'INERIS – Compétences : Pharmacien toxicologue, VTR, évaluation des risques sanitaires.

Mme Céline BOTINEAU - Ingénieur de prévention du risque chimique au CEA – Compétences : Hygiène industrielle, chimie, évaluation des risques.

Mme Anne CHEVALIER – Retraitée de l'Institut de Veille Sanitaire - Compétences : Épidémiologie.

M. François CLINARD - Épidémiologiste à l'Agence Santé Publique France – Compétences : Pharmacien toxicologue, épidémiologie, évaluation des risques sanitaires.

Mme Fatiha EL-GHISSASSI – Scientifique, Programme des Monographies. Evidence Synthesis and Classification Branch. Centre International de Recherche sur le Cancer - Compétences : biochimie spécialiste en cancérogénèse et génotoxicité.

M. Claude EMOND – Professeur associé - École de santé publique, Université de Montréal - Département de santé environnementale et santé au travail. – Compétences : Toxicologie, modèle PBPK, toxicocinétique, nanotoxicologie, perturbateurs endocriniens.

M. Robert GARNIER – Médecin toxicologue, Centre antipoison de Paris - Compétences : Toxicologie médicale, Santé au travail - Santé environnementale.

Mme Perrine HOET – Professeur à l'Université Catholique de Louvain. IREC – Compétences : Médecine du travail, toxicologie professionnelle et environnementale.

M. Kevin HOGVEEN – Toxicologue, Anses – Fougères, Toxicologie des Contaminants – Compétences : Toxicologie, génotoxicité, hépatotoxicité, toxicologie in vitro.

Mme Yuriko IWATSUBO – Médecin épidémiologiste à Santé publique France – Compétences : Épidémiologie des risques professionnels.

M. Frédéric LIRUSSI – Professeur des Universités– Praticien Hospitalier (PU-PH) à l'UFR des Sciences de Santé & CHRU de Besançon - Compétences : Toxicologie Clinique, toxicologie analytique, immunité innée, reprotoxicité.

M. Luc MULTIGNER – Directeur de recherche, INSERM U1085 - IRSET – Compétences : Épidémiologie, perturbateurs endocriniens, pathologies des fonctions et des organes de la reproduction.

Mme Nadia NIKOLOVA-PAVAGEAU – Conseiller médical à l'INRS – Compétences : Médecine du travail, toxicologie médicale, IBE.

M. Benoît OURY – Responsable d'études à l'INRS – Compétences : Métrologie atmosphérique, Air des lieux de travail, évaluation expositions professionnelles.

M. Henri SCHROEDER – Professeur associé à la Faculté des Sciences et Technologies de l'Université de Lorraine– Laboratoire CALBINOTOX, EA 7488 - Pharmacien neurobiologiste - Compétences : Neurotoxicité, polluants environnementaux, comportement animal, développement cérébral, exposition périnatale.

M. Olivier SORG – Chef de groupe de recherche à l'Université de Genève - Compétences : Docteur es science en biochimie, toxicologie expérimentale, dermatotoxicologie.

M. Jérôme THIREAU – PhD, Chargé de recherche au CNRS - Compétences : Physiologie animale, électrophysiologie, biologie cellulaire, cardiotoxicité.

Mme Maeva WENDREMAIRE – Maître de conférences à l'Université de Bourgogne – Compétences : Toxicologie, reprotoxicité, pharmacologie, toxicologie analytique.

Les travaux ont, avant leur validation par le CES « VSR » (2021-2023), été présentés aux CES suivants :

COMITE D'EXPERTS SPECIALISE « VALEURS SANITAIRES DE REFERENCE » (VSR) (2017-2020)

Président

M. Fabrice MICHIELS – Médecin du travail / toxicologue à l'Association Interentreprises pour la Santé au Travail 19 – Compétences : Médecine du travail, toxicologie.

Vice-président

M. Raymond VINCENT - Retraité (anciennement Chargé de mission à la Direction Déléguée aux Applications (INRS)) - Compétences : Chimie, métrologie des polluants, évaluation des risques professionnels.

Membres

M. Marc BARIL – Professeur associé à l'Université de Montréal – Compétences : Chimiste toxicologue, hygiène industrielle.

M. Stéphane BINET – Pharmacien toxicologue à la Direction des Études et Recherches à l'INRS – Compétences : Toxicologie générale et industrielle.

Mme Michèle BISSON – Responsable d'étude à l'INERIS – Compétences : Pharmacien toxicologue, toxicologie générale.

Mme Anne CHEVALIER – Retraîtée de l'Institut de Veille Sanitaire - Compétences : épidémiologie.

Mme Fatiha EL-GHISSASSI – Scientifique, Section des Monographies du CIRC (IMO). Centre International de Recherche sur le Cancer - Compétences : Biochimie spécialiste en cancérogénèse et génotoxicité.

M. Claude EMOND – Professeur associé - École de santé publique, Université de Montréal - Département de santé environnementale et santé au travail. – Compétences : Toxicologie, modèle PBPK, toxicocinétique, nanotoxicologie, perturbateurs endocriniens.

M. Rex FITZGERALD – Expert en toxicologie réglementaire au Centre Suisse de Toxicologie Humaine Appliquée - Compétences : Toxicologie de la reproduction, neurotoxicité du développement, évaluation des risques humains.

M. Robert GARNIER – Médecin toxicologue, Centre antipoison de Paris - Compétences : Toxicologie médicale, Santé au travail - Santé environnementale.

Mme Perrine HOET – Professeur à l'Université Catholique de Louvain. IREC – Compétences : Médecine, toxicologie industrielle et environnementale.

Mme Yuriko IWATSUBO – Médecin épidémiologiste à Santé publique France – Compétences : Épidémiologie des risques professionnels.

Mme Cécile KAIRO – Évaluateur de risques sanitaires à Santé publique France - Compétences : Docteur en pharmacie spécialisé en environnement, toxicologie générale et évaluation des risques.

Mme Laila LAKHAL – Ingénieur INRA unité Toxalim - Compétences : Toxicologie, métabolisme, perturbateurs endocriniens.

M. Frédéric LIRUSSI – Professeur des Universités – Praticien Hospitalier (PU-PH) à l'UFR des Sciences de Santé & CHRU de Besançon - Compétences : Toxicologie Clinique, toxicologie analytique, immunité innée, reprotoxicité.

Mme Anne MAITRE – Professeur des Universités – Praticien Hospitalier (PU-PH) au Laboratoire de Toxicologie Professionnelle et Environnementale, CHU de Grenoble ; Responsable de l'équipe « Environnement et prédiction de la santé des populations », Laboratoire TIMC, Université Grenoble Alpes – Compétences : Médecine, toxicologie, IBE, métrologie des polluants, hygiène industrielle.

Mme Anne PLATEL – Maître de conférences à la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille – Laboratoire de Toxicologie Génétique, Institut Pasteur de Lille - Compétences : Toxicologie, génotoxicité, QSAR.

M. Henri SCHROEDER – Professeur associé à la Faculté des Sciences et Technologies de l'Université de Lorraine – Laboratoire CALBINOTOX, EA 7488 - Pharmacien neurobiologiste - Compétences : Neurotoxicité, polluants environnementaux, comportement animal, développement cérébral, exposition périnatale.

M. Olivier SORG – Chef de groupe de recherche à l'Université de Genève - Compétences : Docteur es science en biochimie, toxicologie expérimentale, dermatotoxicologie.

M. Jérôme THIREAU – Chargé de recherche au CNRS - Compétences : Docteur es science, physiologie animale, biologie cellulaire, cardiotoxicité.

COMITE D'EXPERTS SPECIALISE « EAUX » (2021-2023)

Président

M. Gilles BORNERT - Chef de service, Groupe vétérinaire des armées de Rennes – Compétences : Microbiologie, réglementation, situations dégradées, *water defense*.

Vice-président

M. Jean-François HUMBERT - Directeur de recherche / Docteur habilité à diriger des recherches - UMR BIOENCO, INRAE, Paris - Compétences : Microbiologie de l'eau dont cyanobactéries, écologie microbienne.

Mme Anne TOGOLA - Chef de projet de recherche, BRGM - Compétences : Micropolluants organiques, chimie analytique, eaux souterraines.

Membres

M. Jean BARON - Responsable de département / Ingénieur de recherche, Eau de Paris - Compétences : Matériaux au contact de l'eau, produits et procédés de traitement de l'eau (filiales de traitement), corrosion.

M. Jean-Luc BOUDENNE - Professeur - Université Aix-Marseille - Laboratoire Chimie de l'environnement - Compétences : Métrologie des eaux, chimie et qualité des eaux.

M. Nicolas CIMETIÈRE - Enseignant chercheur - École Nationale Supérieure de Chimie de Rennes - Compétences : Analyse et traitement des eaux (EDCH, micropolluants organiques).

M. Christophe DAGOT - Université de Limoges - UMR Inserm 1092, RESINFIT – Compétences : Antibiorésistance : intégrons - génie des procédés - Qualité des effluents (antibiotiques et bactéries résistantes).

Mme Sabine DENOOZ – Expert process et qualité de l'eau – La société wallonne des eaux – Compétences : Produits et procédés de traitement de l'eau (EDCH), PGSSE, expertise technique.

Mme Isabelle DUBLINEAU - Chargée de mission auprès du directeur de la radioprotection de l'Homme / Docteur habilité à diriger des recherches - IRSN, Fontenay-aux-Roses – Compétences : Toxicologie, radioéléments.

M. Frédéric FEDER – Directeur de l'unité « Recyclage et risque » – CIRAD – Compétences : Géochimie, transfert des contaminants eau/sol/plante, évaluation des risques environnementaux, analyses des eaux, sols et végétaux, reuse, REUT.

M. Matthieu FOURNIER – Maître de conférences, HDR en Géosciences – Université Rouen Normandie – Compétences : Hydrogéologie, hydrologie, EDCH, transfert et devenir des micro-organismes dans l'environnement, modélisation, risques sanitaires.

M. Stéphane GARNAUD-CORBEL - Chargé de mission recherche « Eau, biodiversité et aménagement urbain » - Office français de la biodiversité (OFB) – Compétences : Assainissement, gestion intégrée des eaux pluviales, traitement des boues, utilisation d'eaux non conventionnelles.

Mme Nathalie GARREC – Ingénieur recherche et expertise – CSTB – Compétences : Microbiologie des eaux alternatives/légionelles, pathogènes opportunistes, efficacités des biocides.

M. Johnny GASPÉRI - Chercheur - Université Gustave Eiffel - Compétences : Micropolluants organiques, eaux urbaines, eaux de surface, traitements des eaux usées.

M. Julio GONÇALVÈS – Professeur – CEREGE, Aix en Provence – Compétences : Hydrogéologie, ressources en eaux, transfert de contaminants dans les nappes, modélisation, recharge.

M. Jean-Louis GONZALEZ - Chercheur HDR - IFREMER - Compétences : Milieu marin, contaminants chimiques, spéciation, modélisation, échantillonnages passifs.

M. Olivier HORNER - Directeur de la recherche et de l'innovation – EPF - Compétences : Chimie de l'eau, traitement des eaux.

M. Michel JOYEUX – Retraité, Docteur en Médecine, Docteur en Sciences - Compétences : Médecine, toxicologie, évaluation quantitative du risque sanitaire, méthodes d'analyse des dangers, chimie de l'eau, produits et procédés de traitement des EDCH, santé environnement.

M. Jérôme LABANOWSKI - Université de Poitiers - UMR CNRS 7285 IC2MP - École Nationale Supérieure d'Ingénieurs de Poitiers - Compétences : Qualité des effluents, biofilm en rivière, sédiments, devenir des contaminants effluents-rivière.

Mme Sophie LARDY-FONTAN – Chef de projet en métrologie – LNE, Paris – Compétences : Métrologie, chimie analytique, micropolluants, ultratrace, QA/QC.

Mme Françoise LUCAS – Enseignant-Chercheur Université Paris-Est Créteil – Compétences : Virologie, écologie microbienne, indicateurs de contamination fécale, bactériophages, mycobactéries, virus entériques, eaux usées et pluviales.

M. Christophe MECHOUK – Chef de division « Études et construction » – Service de l'eau de la ville de Lausanne - Compétences : Ingénierie de l'eau (eau potable, eaux usées, eau de process, piscine), traitement de l'eau (procédés), physico-chimie et microbiologie de l'eau, micropolluants.

M. Laurent MOULIN - Responsable du département recherche et développement - Eau de Paris - Compétences : Microbiologie, virologie, traitements de désinfection, amibes.

M. Damien MOULY – Epidémiologiste, responsable d'unité, en charge de surveillance des épidémies d'origine hydrique – Santé Publique France – Compétences : Risques infectieux, risques chimiques, PGSSE, épidémiologie, évaluation des risques sanitaires, expologie, surveillance, alerte.

Mme Fabienne PETIT - Enseignant chercheur / Professeur - Université de Rouen / UMR CNRS M2C - Compétences : Écologie microbienne.

Mme Catherine QUIBLIER – Maître de Conférences Université Paris Diderot - HDR, Museum National d'Histoire Naturelle – Compétences : Écologie et toxicité des cyanobactéries planctoniques et benthiques, surveillance.

Mme Pauline ROUSSEAU-GUEUTIN – Enseignante chercheuse en hydrogéologie – EHESP - Compétences : Hydrogéologie, hydrologie, transferts des contaminants, périmètres de protection de captage, PGSSE.

Mme Marie-Pierre SAUVANT-ROCHAT - Professeur – Université Clermont-Auvergne / Faculté de Pharmacie, Clermont-Ferrand - Compétences : Santé publique et environnement, épidémiologie, évaluation de risques sanitaires.

Mme Michèle TREMBLAY - Docteur en médecine spécialiste en santé communautaire / Médecin conseil en santé au travail et en maladies infectieuses - Institut de santé publique du Québec / Direction de santé publique de Montréal - Compétences : Santé travail, microbiologie de l'eau.

COMITE D'EXPERTS SPECIALISE « EAUX » (2017-2020)

Président

M. Gilles BORNERT - Chef de service, Groupe vétérinaire des armées de Rennes - Microbiologie, réglementation, situations dégradées, *water defense*.

Membres

Mme Claire ALBASI - Directrice de recherche / Docteur ingénieur - UMR 5503, Laboratoire de génie chimique, CNRS-INPT-UPS, Toulouse - Produits et procédés de traitement de l'eau dont membranes, assainissement, chimie de l'eau, utilisation de ressources en eau alternatives.

Mme Sophie AYRAULT - Chef d'équipe / Docteur habilité à diriger des recherches, CEA, Gif-sur-Yvette - Géochimie des métaux dans l'environnement.

M. Jean BARON - Responsable de département / Ingénieur de recherche, Eau de Paris - Matériaux au contact de l'eau, produits et procédés de traitement de l'eau (filiales de traitement), corrosion.

M. Jean-Luc BOUDENNE - Professeur - Université Aix-Marseille - Métrologie des eaux, chimie et qualité des eaux. Laboratoire Chimie de l'environnement.

Mme Corinne CABASSUD - Professeure - INSA, Toulouse - Laboratoire d'ingénierie des systèmes biologiques et des procédés, UMR INSA-CNRS-INRAE - Produits et procédés de traitement de l'eau dont membranes, chimie de l'eau.

Mme Véronique CARON - Expert médical en santé au travail - INRS - Médecin du travail en charge du risque biologique (zoonotique) et milieu de travail (démission au 1^{er} septembre 2020).

M. Jean CARRÉ - Retraité, Docteur en sciences - Hydrogéologie, ressources en eau, périmètres de protection des captages et expérience terrain.

Mme Hélène CELLE-JEANTON - Professeure - Université Franche Comté - Hydrogéologie, hydrogéochimie.

M. Nicolas CIMETIÈRE - Enseignant chercheur - École Nationale Supérieure de Chimie de Rennes - Analyse et traitement des eaux (EDCH, micropolluants organiques).

M. Christophe DAGOT - Université de Limoges - UMR Inserm 1092, RESINFIT – Antibiorésistance : intégrons - Génie des procédés - Qualité des effluents (antibiotiques et bactéries résistantes)

Mme Isabelle DUBLINEAU - Chargée de mission auprès du directeur de la radioprotection de l'Homme / Docteur habilité à diriger des recherches - IRSN, Fontenay-aux-Roses – Toxicologie, Radioéléments.

M. Johnny GASPÉRI - Chercheur - Université Gustave Eiffel - Micropolluants organiques, eaux urbaines, eaux de surface, traitements des eaux usées.

M. Jean-Louis GONZALEZ - Chercheur HDR - IFREMER - Milieu marin, contaminants chimiques, spéciation, modélisation, échantillonnages passifs.

M. Jean-François HUMBERT - Directeur de recherche / Docteur habilité à diriger des recherches - UMR BIOENCO, INRAE, Paris - Microbiologie de l'eau dont cyanobactéries, écologie microbienne.

M. Frédéric HUNEAU - Chef du département Géologie Hydrogéologie - Université de Corse - Hydrogéologie, hydrogéochimie.

M. Yves LÉVI - Professeur de santé publique et environnement – Université Paris Sud – Santé publique, Santé environnement, polluants émergents, évaluation de risques sanitaires, écologie microbienne.

M. Laurent MOULIN - Responsable du département recherche et développement - Eau de Paris - Microbiologie, virologie, traitements de désinfection, amibes.

M. Daniel PERDIZ - Maître de conférences / Pharmacien toxicologue - Université Paris 11 Sud - Toxicologie, génotoxicité, perturbateurs endocriniens dans l'eau.

Mme Fabienne PETIT - Enseignant chercheur / Professeur - Université de Rouen / UMR CNRS M2C - Écologie microbienne.

M. Mohamed SAKAKHA - Professeur - Institut de Chimie de Clermont-Ferrand, Université Blaise Pascal - Produits et procédés de traitement de l'eau, photochimie, oxydation avancée, chimie réactionnelle de l'eau.

Mme Marie-Pierre SAUVANT-ROCHAT - Professeur - Université Clermont-Auvergne / Faculté de Pharmacie, Clermont-Ferrand - Santé publique et environnement, épidémiologie, évaluation de risques sanitaires.

Mme Anne TOGOLA - Chef de projet de recherche, BRGM - Micropolluants organiques, chimie analytique, eaux souterraines

Mme Michèle TREMBLAY - Docteur en médecine spécialiste en santé communautaire / Médecin conseil en santé au travail et en maladies infectieuses - Institut de santé publique du Québec / Direction de santé publique de Montréal - Santé travail, microbiologie de l'eau.

Mme Michèle VIALETTE - Chef de service / Docteur habilité à diriger des recherches, Institut Pasteur de Lille - Microbiologie de l'eau dont virologie.

Mme Bénédicte WELTÉ - Retraitée, Docteur en sciences - Produits et procédés de traitement de l'eau (tous procédés, filières de traitement).

PARTICIPATION ANSES

Coordination scientifique

Mme Karine ANGELI – Coordinateur d'études et d'appui scientifique en toxicologie – Unité d'évaluation des substances chimiques, Direction de l'évaluation des risques - Anses

M. Nicolas FARION – Chargé de projets scientifiques et techniques – Unité d'évaluation des risques liés à l'eau, Direction de l'évaluation des risques – Anses

Contribution scientifique

Mme Pascale PANETIER – Chef de l'Unité d'évaluation des risques liés à l'eau, Direction de l'évaluation des risques - Anses

M. Cécile MICHEL – Chef de l'Unité d'évaluation des substances chimiques, Direction de l'évaluation des risques – Anses

M. Christophe ROUSSELLE – Coordinateur adjoint du projet *Partnership for the Assessment of Risk from Chemicals* (PARC) - Anses

Secrétariat administratif

Mme Virginie SADÉ – Direction de l'évaluation des risques - Anses

CONTRIBUTIONS EXTÉRIEURES AU(X) COLLECTIF(S)


Objet de la contribution : « Données complémentaires » ; M. Tim KOREVAAR – *Postdoctoral Research Fellow – Erasmus University Medical Centre of Rotterdam*

ANNEXE 2 - SIGLES ET ABREVIATIONS

ADD : *Acceptable daily dose* (dose journalière acceptable)
ADME : Absorption, distribution, métabolisme et excrétion
Anses : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
AQT : Apport quotidien tolérable
ATSDR : *Agency for Toxic Substances and Disease Registry* (USA)
ARS : Agence régionale de santé
BAuA : *Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin* (Institut fédéral pour la sécurité et la santé au travail)
BBDR : *Biologically based dose response* (Dose-réponse biologique)
BMD : *Benchmark dose*
BMDL : Limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la BMD
BMR : *Benchmark response*
CES : Comité d'experts spécialisé
CS : Coefficient de sensibilité
DGS : Direction générale de la santé
DGCCRF : Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes
DSEO : Dose sans effet observé (en anglais *no observed effect level* ou NOEL)
EAT : Étude de l'alimentation totale
ECHA : *European Chemicals Agency* (Agence européenne des produits chimiques)
EDCH : Eau destinée à la consommation humaine
Efsa : *European Food Safety Authority* (Autorité européenne de sécurité des aliments)
ERS : Évaluation des risques sanitaires
ERS EDCH : Évaluation des risques sanitaires associés aux paramètres chimiques des eaux destinées à la consommation humaine
FI : Facteur d'incertitude (en anglais *uncertainty factor* ou UF)
fT4 : *Free thyroxine* (Thyroxine libre)
GT : Groupe de Travail
HBM4EU : *European human biomonitoring initiative*
HC : Hypothyroïdie clinique
hCG : *human chorionic gonadotropin* (hormone chorionique gonadotrope)
HSC : Hypothyroïdie subclinique
HT : Hormone(s) thyroïdienne(s)
IMC : Indice de masse corporelle
InVS : Institut de veille sanitaire
IPCS : *International programme on chemical safety* (Programme international sur la sécurité des substances chimiques ou PISSC)
IRM : imagerie par résonance magnétique
JECFA : *Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives*
QI : Quotient intellectuel
LOEL : *Lowest observed effect level*
MCLG : *Maximum contaminant level goal* (Concentration maximale cible)
MCT : *Monocarboxylate transporter*
MDI : *Mental development index* (Indice de développement mental)
MRL : *Minimum Risk Level* (Niveau de risque minimal)

NHANES : *National Health and Nutrition Examination Survey*
NIS : *Sodium/Iodide symporter* (Symporteur sodium / iodure)
NRC : *National Research Council of the National Academies* (USA)
OATP : *Organo anion transporting polypeptides* (Polypeptide transporteur d'anion organique)
OEHHA : *Office of Environmental Health Hazard Assessment* (USA, Californie)
OHAT : *Office of Health Assessment and Translation*
OMS : Organisation mondiale de la santé
PBPK : *Physiologically-based pharmacokinetic* (Pharmacocinétique physiologique)
PDI : *Psychomotor development index* (Indice de développement psychomoteur)
PECO : *Population, exposure, comparison group, outcome* (Population, exposition, groupe de comparaison, événement-clé)
PMTDI : *Provisional Maximum Tolerable Daily Intake*
pTSH : Rétrocontrôle TSH
REACH : *Registration evaluation and authorisation of chemicals*
RfD : *Reference dose* (Dose de référence)
RMOA : *Regulatory management option analysis* (Rapport d'analyse de meilleure option de gestion de risque)
ROB : *Rest of the body* (Reste du corps)
rT3 : *Reverse T3*
SAB : *Science advisory board*
SD : *Standard deviation* (Déviation standard)
SISE-Eaux : Système d'information en santé-environnement
SNC : Système nerveux central
SVHC : *Substance of very high concern* (Substance extrêmement préoccupante)
T3 : Triiodothyronine
T4 : Thyroxine
TBG : *Thyroxine binding globulin* ou Transthyrétine
TR : *Thyroid hormon receptor*
TRH : *Thyrotropin releasing hormone* (Hormone thyroïdienne)
TTR : Transthyrétine
TSH : *Thyroid stimulating hormone* (Thyréostimuline)
US EPA : United States environmental protection agency (USA)
VCHNG : *Parameters controlling changes in iodide uptake*
HCGreg : *Parameters controlling hCG hormone levels*
VG : Valeur guide
V_{max} : Vitesse maximale
VSR : Valeur sanitaire de référence
VTR : Valeur toxicologique de référence

ANNEXE 3 – LETTRE DE SAISINE

<p>ANSES Reçu le</p> <p>28 JUIN 2019</p>	 <p>LIBERTÉ • ÉGALITÉ • FRATERNITÉ REPUBLIQUE FRANÇAISE</p>	<p>2019-SA-0116</p>
<p>MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS ET DE LA SANTÉ</p>		
<p>DIRECTION GÉNÉRALE DE LA SANTÉ SD/Prévention des risques liés à l'environnement et à l'alimentation Bureau Qualité des eaux DGS/EA4 n° 154 Nathalie FRANQUES ☎ : 01.40.56.69.18 nathalie.franques@sante.gouv.fr Pégase n° D-19-015621</p>	<p>Paris, le 25 JUIN 2019</p>	
	<p>Le Directeur général de la santé</p>	
	<p>à</p>	
	<p>Monsieur le Directeur général de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail Direction Evaluation des Risques (D.E.R.) UERE 14 rue Pierre et Marie Curie 94701 MAISONS-ALFORT Cedex</p>	
<p>OBJET : Ions perchlorate dans les eaux destinées à la consommation humaine (EDCH)</p>		
<p>N/Réf : Saisines DGS EA4 n°160007 (2016-SA-0155) et DGS EA4 n°170013 (2017-SA-0170) (numéro de dossier à rappeler dans toute correspondance)</p>		
<p>L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) a été saisie en juillet 2016 et juillet 2017 par la Direction générale de la santé (DGS) pour la réalisation de travaux d'expertise relatifs à la pertinence de la ré-évaluation des risques sanitaires liés à la présence d'ions perchlorate dans l'EDCH, à la lumière notamment de la valeur guide proposée par l'Organisation mondiale de la santé (70 µg/L) en 2017. L'Anses a présenté les conclusions de ses travaux d'expertise dans son avis du 26 décembre 2018 en recommandant d'abaisser les valeurs de gestion actuelles préconisées¹, sur la base des différentes expertises, par la DGS aux Agences régionales de santé (ARS), et retient ainsi notamment la valeur de gestion de 5 µg/L en ions perchlorate dans l'EDCH pour la population adulte.</p>		
<p>L'Anses indique dans son avis, au paragraphe 3.2.8 relatif aux conclusions sur le choix de la valeur toxicologique de référence (VTR), que « le groupe de travail « ERS EDCH » et le comité d'expert spécialisé « Eaux » estiment qu'en cas de future évaluation des risques sanitaires liés à l'ingestion d'ions perchlorate postérieure à la publication des travaux en cours de l'US EPA (agence de protection de l'environnement américaine), il sera nécessaire de réexaminer le mode de détermination de la dose critique et de construction de la VTR des ions perchlorate ».</p>		
<p>¹ 15 µg/L : valeur au-delà de laquelle il est recommandé de limiter la consommation d'eau pour les femmes enceintes et allaitantes ; 4 µg/L : valeur au-delà de laquelle il est recommandé de limiter l'utilisation de l'eau pour la préparation des biberons des nourrissons de moins de 6 mois.</p> <p>14, AVENUE DU QUAIERNE – 75350 PARIS 07 SP TÉLÉPHONE : 01 40 56 60 00</p>		

Le 23 mai 2019, l'US EPA a lancé une consultation publique sur son projet d'avis relatif à une valeur de gestion pour les ions perchlorate dans les EDCH. Ayant adopté une méthodologie différente (modélisation toxicocinétique de la relation dose-réponse), l'US EPA propose de retenir une valeur de gestion de 56 µg/L en ions perchlorate dans les EDCH.

Comme rappelé dans mon précédent courrier du 29 mars dernier sollicitant vos services pour un temps d'échanges approfondi sur ce sujet sensible, l'étendue des territoires concernés par cette problématique n'est pas négligeable.

Aussi, compte tenu de ces éléments et afin de donner aux ARS des orientations adaptées et proportionnées au risque sanitaire, je souhaite que l'Anses examine à nouveau l'évaluation des risques sanitaires liés à l'ingestion d'ions perchlorate, à la lumière des récents travaux de l'US EPA en cours de publication, et me rende un avis dans un délai de 6 mois.



Jérôme SALOMON

ANNEXE 4 – SCHEMAS FONCTION THYROÏDIENNE ET MODE D'ACTION DES IONS PERCHLORATE

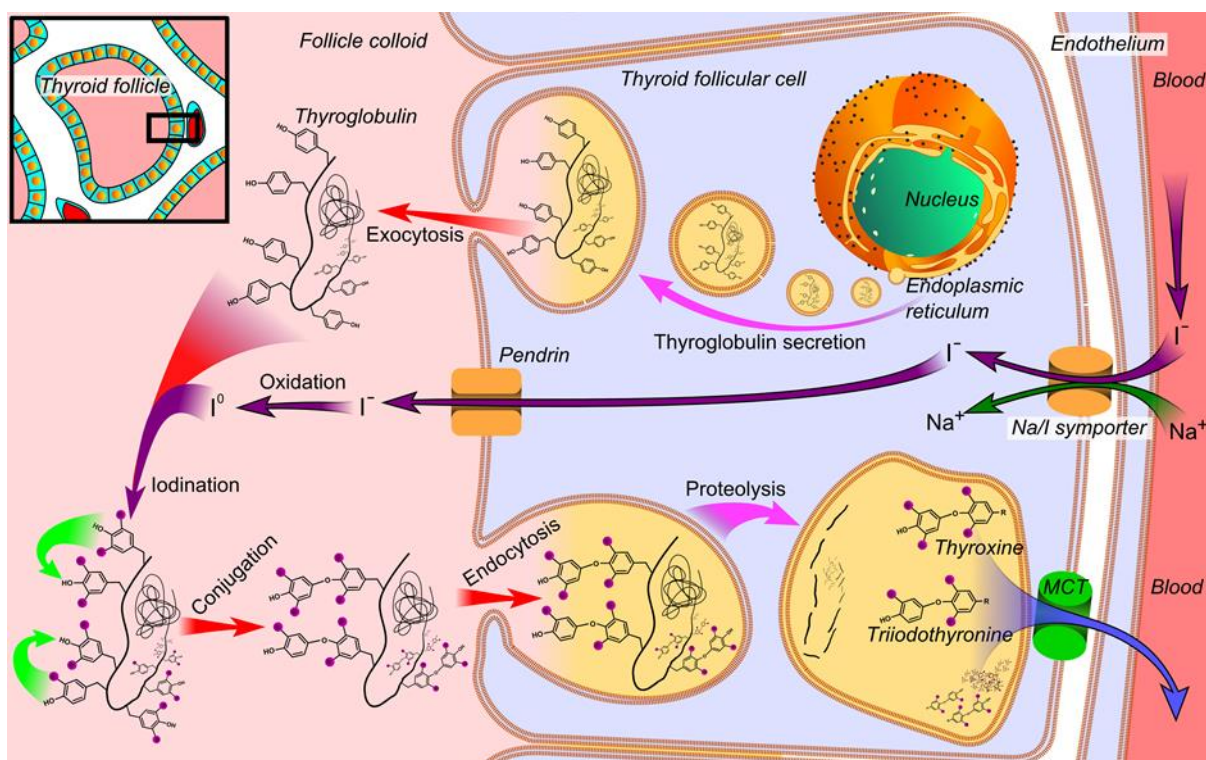


Figure 1 – Synthèse des hormones thyroïdiennes dans une cellule folliculaire (thyrocyte) (Häggröm 2014)

- La thyroglobuline synthétisée dans le réticulum endoplasmique rugueux est sécrétée par exocytose dans la substance colloïdale dans la lumière du follicule thyroïdien.
- Le symporteur NIS pompe activement l'iodure (I^-) depuis le sang à travers la membrane basale des thyrocytes.
- Cet iodure pénètre dans la lumière folliculaire à partir du cytoplasme par le transporteur pendrine (membrane apicale) des thyrocytes.
- Dans le colloïde, l'iodure (I^-) est oxydé en iode (I^0) par une enzyme appelée la peroxydase thyroïdienne (thyroperoxydase TPO).
- L'iode (I^0) réagit avec les résidus de tyrosine de la thyroglobuline (environ 120 résidus de tyrosine).
- Les résidus d'iodotyrosine adjacents sont condensés pour produire des iodothyronines, parmi lesquelles des HT.
- La thyroglobuline iodée est absorbée par endocytose dans les thyrocytes.
- La protéolyse de la thyroglobuline iodée par diverses protéases libère des molécules de thyroxine (T4) et de triiodothyronine (T3).
- Le passage de T4 et T3 dans le sang semble se faire en grande partie par des transporteurs de monocarboxylates (MCT).

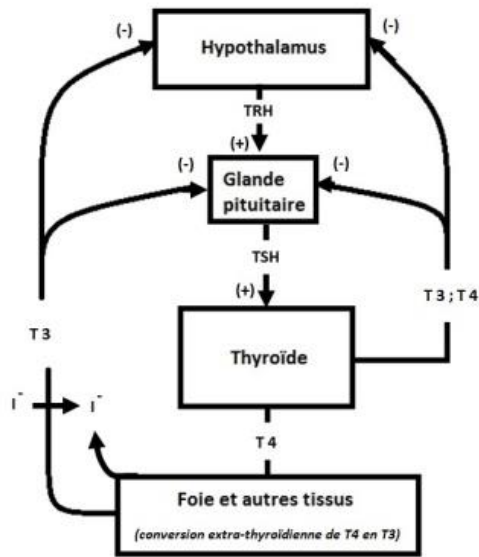


Figure 2 – Représentation schématique de l'axe thyroïdienne (d'après NRC, 2005).

Autorégulation thyroïdienne ; de faibles niveaux circulants d'HT stimulent la sécrétion hypothalamique de l'hormone de libération de la TRH, qui à son tour stimule les cellules endocrines de l'hypophyse antérieure à libérer la TSH dans le système circulatoire. La TSH agit sur la glande thyroïde pour stimuler les différentes étapes de la production d'HT.

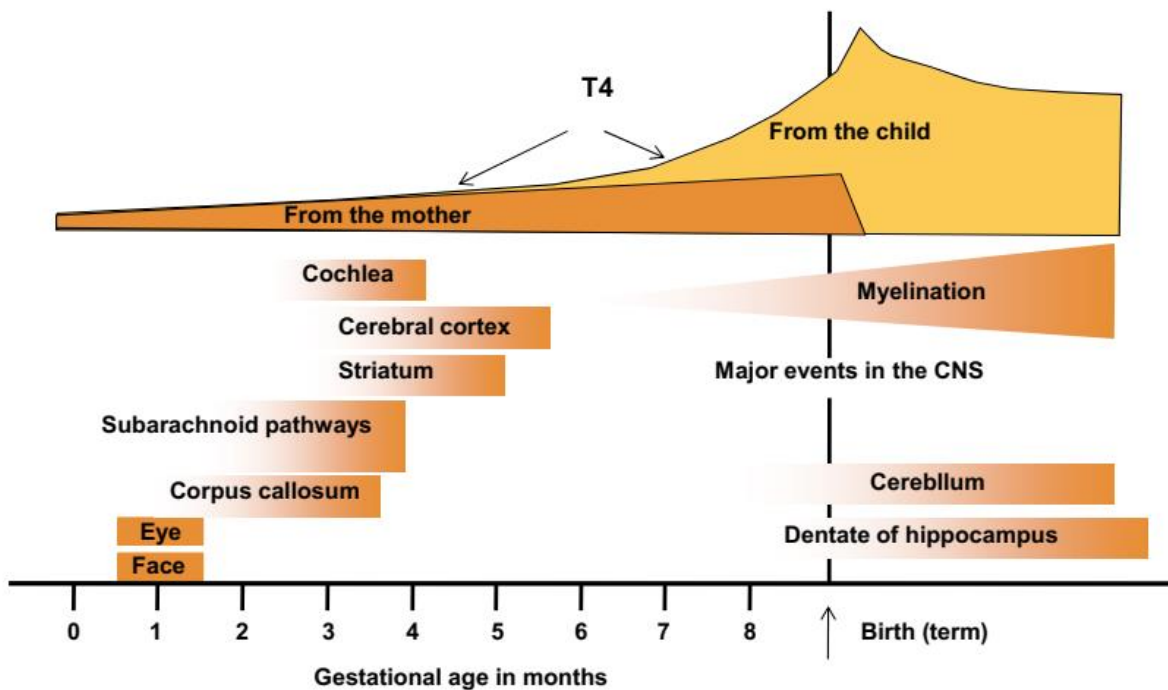


Figure 3 - Développement cérébral du fœtus d'après Morreale de Escobar *et al.* (2000)

L'ébauche thyroïdienne du fœtus apparaît au 2^{ème} mois et devient progressivement fonctionnelle à partir du 4^{ème} mois. L'ontogenèse cérébrale du fœtus et le développement de structures fines, dépend des HT maternelles, et donc du transfert transplacentaire de quantités hormonales adéquates.

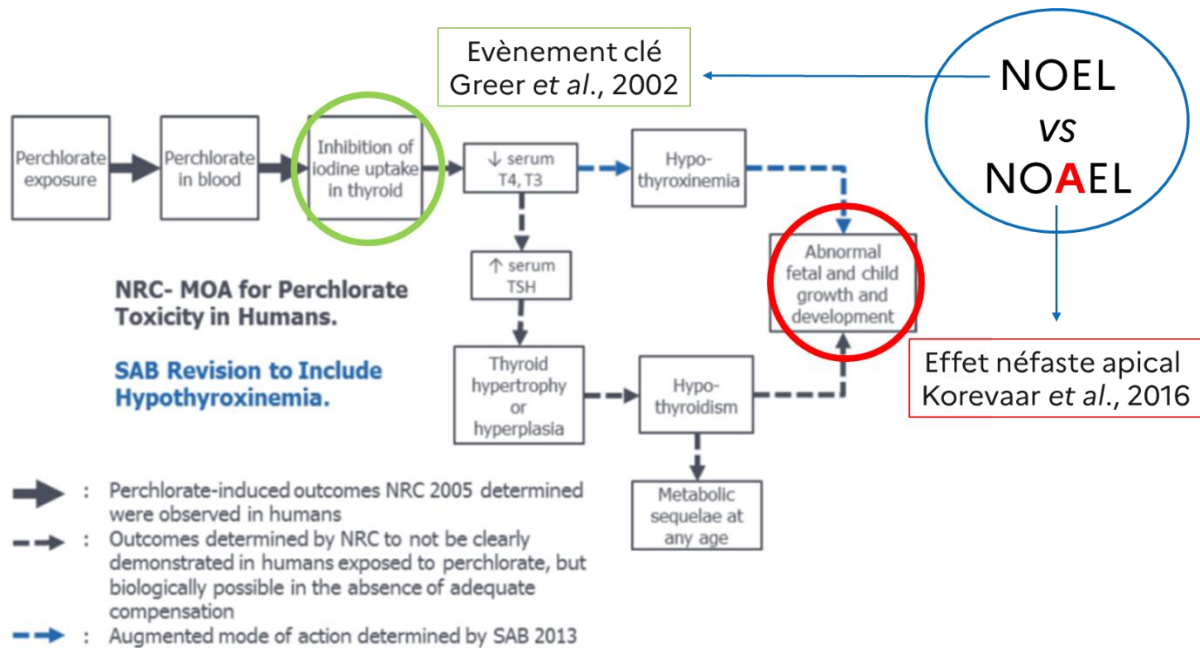


Figure 4 - Mode d'action des ions perchlorates sur la fonction thyroïdienne chez la femme enceinte et conséquences sur le neurodéveloppement de l'enfant (d'après US EPA 2019)

ANNEXE 5 – ANALYSE DU MODELE BBDR DE L'US EPA SELON LA ROADMAP ETABLIE PAR L'ANSES LORS DU PROJET HBM4EU – NOVEMBRE 2020**1- Description du modèle****1.1 Description du modèle (partie toxicocinétique)**

Description du modèle BBDR (partie toxicocinétique)			
Type d'information	Réponses	Commentaires	Suggestions d'amélioration du modèle
Nom de la substance	Ions perchlorate Ions iodure	néant	néant
Auteurs + année de publication	US EPA (Mai 2019)	néant	néant
Objectif du modèle	Modèle BBDR : Relation entre l'exposition au perchlorate et les HT aux étapes sensibles de la vie et l'approche visant à relier les résultats du modèle BBDR aux résultats neurodéveloppementaux en utilisant la littérature épidémiologique	néant	néant
Codes du modèle	acslX, MCsim Codes disponibles sur le site de l'US EPA ⁶		Pourrait être codé sous R ou Berkley Madonna
Population cible	Femme avant conception et début de grossesse (premier trimestre)	néant	néant
Voie d'exposition	Voie orale	néant	néant

⁶ https://hero.epa.gov/hero/index.cfm/reference/details/reference_id/3352518

Mesures sélectionnées et cohérence avec la formulation du problème	Ions perchlorate : plasma et urine Ions iodure : plasma et urine		
Nombre, description et types de compartiments	<p>Ions perchlorate : 3 compartiments Plasma + 2 sous compartiment (hématie, protéine) Thyroïde (plasma + Tissue) Reste du corps</p> <p>Ions iodure : 3 compartiments Plasma Thyroïde (plasma + tissu) Reste du corps</p> <p>Modèle T3-T4 : 1 compartiment pour T3 et T4 (non-physiologique – volume de distribution)</p>	néant	
Schéma métabolique	Ions perchlorate et iodure: pas de métabolisme	néant	néant
<p><u>Paramètres physiologiques</u></p> <p>Type de paramètres (e.g.: volumes des tissus, poids corporel, taux de filtration glomérulaire, ...)</p> <p>Méthodes de para métrisation</p>	<p>Voir Tableaux 1 et 2 ci-dessous (Evaluation US EPA pages 3-5 à 3-8 volume I, et paragraphe 1.4 Volume II)</p> <p>Paramètres constants et paramètres évoluant avec la grossesse (e.g. : poids corporel, volume plasmatique, ratio $fT4/T4_{totale}$...)</p>		néant
<p><u>Paramètre physico-chimique</u></p> <p>Coefficient de partage</p>	Table 1 et 2 ci-dessous (Evaluation US EPA pages 3-5 à 3-8 volume I et paragraphe 1.4 Volume II)		

<p>Paramètres biochimiques</p> <p>Type de paramètres (e.g. : taux métaboliques comme Vmax, Km, ...)</p> <p>Méthodes de para métrisation</p>	<p>Table 1 et 2 ci-dessous</p> <p>(Evaluation US EPA page 3-5 volume I et paragraphe 1.4 Volume II)</p> <p>L'US EPA a utilisé une méthodologie bayésienne pour estimer la capture de l'iode par la thyroïde.</p>	<p>Les paramètres biochimiques utilisés sont décrits par l'US EPA.</p> <p>Quatre paramètres ont été calibrés par l'US EPA avec les données de toxicocinétique issues de l'étude de Greer <i>et al.</i> (2002). Ces paramètres sont:</p> <p>la clairance urinaire du perchlorate : l'US EPA a défini une valeur de 0,105 L/heure/kg^{0,75} qui correspond au 2,5^{ème} centile de la distribution de la population générale pour la médiane. Cette valeur est plus de deux fois plus élevée que les valeurs retenues dans les modèles PBPK de Lumen <i>et al.</i> (2013) et Merrill <i>et al.</i> (2005) qui correspondent à des valeurs estimées de clairance urinaire au troisième trimestre de grossesse chez la femme enceinte.</p> <p>la clairance urinaire de l'ion iodure : Ce paramètre a été estimé car la modélisation de l'élimination urinaire dans le modèle de l'US EPA est différente de celle de Lumen <i>et al.</i> (2013) qui liait la clairance de l'ion iodure à la dose ingérée.</p> <p>la constante d'affinité (Km) dans l'équation de Michaelis-Menten régissant le transport du perchlorate par le NIS : la valeur utilisée est 3 fois plus faible que Lumen <i>et al.</i> (2013). Cette valeur est basée sur la réanalyse de l'US EPA de Greer <i>et al.</i> (2002). Cette valeur rend le perchlorate 3 fois plus efficace à l'inhibition compétitive du NIS par rapport à Lumen <i>et al.</i> (2013).</p> <p>la vitesse maximale (V_{max}) des ions iodure dans l'équation de Michaelis-Menten régissant l'entrée des ions iodure dans la thyroïde : Le modèle actuel utilise une valeur (690 nmol/h/kg^{0,75}) 5,6 fois inférieure à celle de Lumen <i>et al.</i> (2013). Celle-ci est basée sur l'ajustement aux données des sujets féminins de Greer <i>et al.</i> (2002).</p>	<p>Néant</p> <p>Remarque : Certes, la valeur du Km est 3 fois supérieure à celle utilisée par Lumen mais correspond au 50^e percentile de l'étude de Schlosser et al, 2016.</p>
<p>Calibration du modèle</p>	<p>(Evaluation US EPA § 2 Volume II)</p>	<p>Les études ayant servies à la calibration sont détaillées.</p>	<p>néant</p>

Information supplémentaires	Cycle T3-T4	néant	néant
Plausibilité du modèle	En dépit de certaines incertitudes, le modèle présente une plausibilité physiologique.		
Remarques	<p>L'influence du symporteur NIS a été intégré dans le modèle <i>via</i> une équation du type Mickaelis-Menten (V_{max}, K_m), sur la base d'études <i>in vitro</i> et corrélées avec des études <i>in vivo</i>, ce qui semble cohérent.</p> <p>Les nouvelles valeurs des quatre paramètres ont pour conséquence de prédire un effet des ions perchlorate beaucoup plus important sur la capture des ions iodure au niveau de la thyroïde, en comparaison des modèles précédents.</p> <p>L'US EPA a notamment défini une valeur de 0,105 L/heure/kg^{0,75} pour la clairance urinaire des ions perchlorate, qui correspond au 2,5^{ème} centile de la distribution de population générale pour la médiane, ce qui constitue une incertitude car cette valeur est plus de deux fois plus élevée que les valeurs retenues au troisième trimestre de grossesse. Ceci n'est pas cohérent avec l'augmentation du débit de filtration glomérulaire (DFG) chez la femme enceinte.</p>		

1.2 Description du modèle (partie toxicodynamique)

Description du modèle BBDR (partie toxicocinétique)		
Type d'information	Réponses	Commentaires
Nom de la substance	Ions perchlorate Iodure	néant
Auteurs + année de publication	US EPA (2019)	
Objectif du modèle	Décrire l'effet conjoint de la variation des concentrations sanguines des ions perchlorate et iodure sur la capture thyroïdienne d'ions iodure et la production subséquentes d'HT, notamment la T4	néant
Mode d'action (MOA) pleinement compris	Action sur la glande thyroïde Concentrations plasmatiques en T3 et T4	néant
Evènements toxicodynamiques appropriés selon le MOA	Mesure en T4 et T3	néant
Type d'évènements toxicodynamiques	Sécrétion	néant
Unité de mesure sélectionnée appropriée à l'évènement toxicodynamique		Il n'y a pas à ce jour beaucoup de modèles prenant en compte l'aspect cinétique et dynamique. Cependant, l'unité de mesure de dose choisie semble cohérente.

<p>Evènements toxicodynamiques / calibration</p>	<p>Sous-modèle iodeure</p> <p>Sous-modèle T3T4</p> <p>- Les valeurs des paramètres ainsi que leurs sources sont détaillés par l'US EPA et listés dans la table A-2.</p> <p>- 14 études (Cotzias <i>et al.</i>, 2008; Elhaj <i>et al.</i>, 2016; Khalid <i>et al.</i>, 2014; Li <i>et al.</i>, 2014; Männistö <i>et al.</i>, 2011; Medici <i>et al.</i>, 2012; Moleti <i>et al.</i>, 2011; Moncayo <i>et al.</i>, 2015; Moon <i>et al.</i>, 2015; Panesar <i>et al.</i>, 2001; Soldin <i>et al.</i>, 2004; Stricker <i>et al.</i>, 2007; Yan <i>et al.</i>, 2011; Zhang <i>et al.</i>, 2016) ont été sélectionnées par l'US EPA pour calibrer la relation entre les concentrations plasmatiques en TSH et en fT4.</p> <p>- Les courbes théoriques ont été ajustées aux données expérimentales pour la modélisation des HT.</p>	<p>Par rapport au modèle précédemment développé, certains paramètres ont été réestimés (e.g. : débit de production de T4) sans justification suffisante (annexe 4).</p> <p>L'étalonnage du débit de production basale d'hormone T4 est un paramètre pris en compte dans la calibration du modèle. L'utilisation d'un débit de production de T4 ($6.25 \times 10^{-7} \text{hr/kg}^{0.75}$) inférieur à la valeur publiée dans le modèle de Lumen <i>et al.</i> 2013 ($2.45 \times 10^{-6} \text{hr/kg}^{0.75}$) n'est pas suffisamment justifiée, comme mentionné par Clewell <i>et al.</i> (2019).</p>
---	---	---

Les paramètres du modèle ont été décrits dans la table A-2 du volume II de l'évaluation de l'US EPA et sont détaillés dans les tableaux 1 et 2 ci-dessous :

Tableau 1 – Paramètres physiologiques du modèle

Paramètres (parameters)	Valeurs	Références	Niveau de confiance attribué à la valeur selon la méthode de détermination
<i>Body weight for non-pregnant woman - BW0 (kg)</i>	70	Valeur par défaut	Fort
<i>Hematocrit, red blood cell fraction - Hct0</i>	0,394	Valeur pour femmes non enceintes	Moyen
<i>Cardiac output constant - QFC0 (L/(h·kg^{0.75}))</i>	13,8	Femmes non enceintes, mis à l'échelle du poids corporel par ajustement allométrique	Fort
<i>Fraction of cardiac output going to thyroid - QFthy0</i>	0,015	Non enceinte (Leggett & Williams, 1995)	Fort
<i>Fractional volume of blood plasma - VFpls</i>	0,0539	Valeur par défaut	Moyen
<i>Fractional volume of entire thyroid - VFthy</i>	1,34 · 10 ⁻⁴	Valeur par défaut	Moyen
<i>Fractional volume of thyroid blood - VFthyB</i>	0,276	(Lumen, et al., 2013)	Faible
<i>Fractional volume of thyroid tissue - VFthyT</i>	0,724	Calculé, 1 - VFthyB	Faible
<i>Sensitivity constant for increase in T4 and T3 production per unit hCG - khCG (L/kIU)</i>	3,54 · 10 ⁻³	Calculé	Faible
<i>Target TSH level, at which iodine uptake Vmax and thyroid hormone production are at calibrated levels – TSHtar (mIU/L)</i>	1,37	Equation TSH normalisée pour obtenir TSH = TSHtar quand CFT4 = CFT4tar	Faible
<i>Abndmax0 (ng)</i>	17 · 10 ⁶	Capacité maximale d'iodure lié à la thyroïde chez la femme non enceinte (début de grossesse)	Fort

Tableau 2 – Paramètres spécifiques aux ions perchlorate et iodure, T4, T3

Paramètres (parameters)	Valeurs	Références	Niveau de confiance attribué à la valeur selon la méthode de détermination
Ions perchlorate			
<i>Rest of body : plasma partition coefficient - Prob_P</i>	0,558	Le modèle actuel utilise une moyenne pondérée des coefficients de partage (CP) spécifiques aux tissus pour le nouveau compartiment ROB et prend en compte la présence de NIS dans la peau et les glandes mammaires. L'inclusion du NIS cutané et mammaire a augmenté le CP de 80%.	Faible
<i>Red blood cell : plasma partition coefficient - PRBC_P</i>	0,8	(Clewell, <i>et al.</i> , 2007)	Fort
<i>Thyroid tissue : plasma partition coefficient - Pthy_P</i>	0,13	(Merrill, <i>et al.</i> , 2005)	Fort
<i>PA product, red blood cells-plasma - PARBCc_P (L/(h·kg^{0.75}))</i>	10	(U.S. EPA, 2009) Mis à l'échelle du poids corporel par ajustement allométrique	Fort
<i>Permeability-area (PA) product for thyroid tissue : plasma - PAtyC_P (L/(h·kg^{0.75}))</i>	10 ⁻⁴	(Lumen, <i>et al.</i> , 2013) - Mis à l'échelle du poids corporel par ajustement allométrique	Fort
<i>Km for perchlorate binding in serum - Km_Bp (nM)</i>	181	(Merrill <i>et al.</i> , 2005)	Fort
<i>Vmax, perchlorate binding in serum - VmaxC_Bp (nmol/(h·kg^{0.75}))</i>	5,9	(Clewell, <i>et al.</i> , 2007) Mis à l'échelle du poids corporel par ajustement allométrique	Fort
<i>First order constant for unbinding of perchlorate from plasma protein binding - KunbC_P (L/(h·kg^{0.75}))</i>	0,03	(U.S. EPA, 2009) Mis à l'échelle du poids corporel par ajustement allométrique	Fort
<i>Uptake into thyroid via NIS - VmaxNISF_thy_P (nmol/h/kg^{0.75})</i>	650	Valeur pour femmes non enceintes ; mise à l'échelle pour la grossesse (Lumen, <i>et al.</i> , 2013)	Fort
<i>Km for NIS - uptake in thyroid - KmNIS_P (nM)</i>	489	Fondé sur une réanalyse de Greer <i>et al.</i> (2002) par l'US EPA 2.5 ^{ème} percentile de la distribution d'échantillonnage pour la médiane	Fort
<i>Elimination to urine - CLFUP (L/hr/kg^{0.75})</i>	0,105	Valeur pour femmes non enceintes ; mise à l'échelle pour la grossesse. Fondée sur une réanalyse de Greer <i>et al.</i> (2002)	Fort
Ions iodure			

<i>Plasma protein binding of iodide = N/A</i>		Non modélisé dans la version actuelle du BBDR (ni dans celle de 2017).	
<i>Rest of body : plasma partition coefficient - Prob_I,</i>	0,243	Le modèle actuel utilise une moyenne pondérée des CP spécifiques aux tissus pour le nouveau compartiment ROB qui prend en compte la présence de NIS (Slominski <i>et al.</i> , 2002) et les glandes mammaires. L'ajustement pour la peau et NIS mammaire a augmenté le CP de 20%. Lumen <i>et al.</i> (2013) ont rapporté des CP pour l'iodure pour des tissus individuels allant de 0,15 à 0,4, qui ont été utilisés tels quels dans le modèle de janvier 2017.	Faible
<i>Thyroid tissue : plasma partition coefficient - Pthy_I</i>	0,15	(Merrill, <i>et al.</i> , 2005)	Fort
<i>Permeability-area (PA) product for thyroid tissue-plasma - PAtyC_I (L/(h·kg^{0.75}))</i>	10 ⁻⁴	Lumen, <i>et al.</i> , (2013) ; mis à l'échelle du poids corporel par ajustement allométrique.	Fort
<i>Thyroid Iodide Uptake via NIS - VmaxNISF_thy_I (nmol/h/kg^{0.75})</i>	690	Valeur pour femmes non enceintes, mise à l'échelle pour la grossesse. Cette valeur est basée sur l'ajustement des données de sujets féminins de Greer <i>et al.</i> (2002). En outre, la VmaxC est mise à l'échelle pour augmenter avec la grossesse sur la base d'une relation empirique entre l'âge gestationnel et la capture d'iodure radioactif. Le modèle actuel utilise une VmaxC 5,6 fois inférieure à celle de Lumen <i>et al.</i> (2013).	Fort
<i>Km for NIS-uptake in thyroid - KmNIS_I (nM)</i>	3,15x 10 ⁴	Lumen <i>et al.</i> (2013)	Fort
<i>Iodide from T4 deiodination based upon degradation rate of T4 - KdegT4F (L/hr/kg^{0.75})</i>	1,9 x 10 ⁻⁵	Constante de dégradation de 1er ordre de T4 (mise à l'échelle). Cette valeur diminue KdegT4F d'un facteur 10 par rapport aux valeurs de Lumen <i>et al.</i> (2013). La diminution permet d'ajuster le modèle à la plage de données NHANES, compte tenu des incertitudes dans d'autres paramètres du modèle, avec la procédure utilisée par l'US EPA.	Fort
<i>Iodide from T3 deiodination based upon degradation rate of T3 (KdegT3F) KdegT3F (L/hr/kg^{0.75})</i>	1,7 x 10 ⁻⁴	Cette valeur diminue KdegT3F d'un facteur 10 par rapport aux valeurs de Lumen <i>et al.</i> (2013). La diminution permet d'ajuster le modèle à la plage de données NHANES, compte tenu des incertitudes dans d'autres paramètres du modèle, avec la procédure utilisée par l'EPA.	Fort
<i>Elimination to urine - CLFUI (L/hr/kg^{0.75})</i>	0,0653	Valeur pour femmes non enceintes, mise à l'échelle pour la grossesse.	Fort

2 nd order constant for iodide binding in thyroid - $KBIND_I$ (nmol·h) ⁻¹	3,12·10 ⁻³	Calibré à partir des données NHANES (femmes non enceintes)	Moyen
T3			
T3 urinary clearance - $CLUFT3$ (L/(h·kg ^{0.75}))	2,7·10 ⁻³	Mis à l'échelle, femmes non enceintes (Lumen, <i>et al.</i> , 2013)	Fort
Ratio of free to total T3 – $FRT30$	2,77·10 ⁻³	Femmes non enceintes	Fort
First order T3 degradation constant - $KdegT3F$ (h·kg ^{0.75}) ⁻¹	1,7·10 ⁻⁴	Calibré –réduit de 10% par rapport aux valeurs de Lumen <i>et al.</i> (2013)	Fort
First order T3 production constant - $KPRODT3F$ (h·kg ^{0.75}) ⁻¹	5,83·10 ⁻⁸	Calibré à partir des données de NHANES (femmes non enceintes)	Fort
T3 volume of distribution - $VDFT30$ (L/kg)	0,603	Femmes non enceintes	Moyen
T4			
Second order/first order term for change in $fT4$: $T4$ with GW - $AobT4$	-0,07782	Calibré à partir des données de NHANES (femmes non enceintes)	Fort
First order term for change in $fT4$: $T4$ with GW - $bT4$	0,01845	Calibré à partir des données de NHANES (femmes non enceintes)	Fort
T4 urinary clearance $CLUFT4$ (L/(h·kg ^{0.75}))	2,83 10 ⁻⁴	Calibré à partir des données de NHANES (femmes non enceintes)	Fort
Ratio of free to total T4 - $FRT40$	1,03·10 ⁻⁴	Femmes non enceintes)	Fort
Target ^o T4 serum concentration, at which TSH feedback term = 1, neither stimulating nor inhibiting hormone production - $CT4tar$ (mIU/L)	99,1	$CFT4tar = FRT40 \cdot CT4TAR \cdot 10^3$	Faible
1 st order T4 degradation constant – $KdegT4F$ (h·kg ^{0.75}) ⁻¹	1,9·10 ⁻⁴	Calibré – réduit de 10% par rapport aux valeurs de Lumen <i>et al.</i> (2013)	Fort
1 st order T4 production constant – $KPRODT4F$ (h·kg ^{0.75}) ⁻¹	6,25·10 ⁻⁷	Calibré à partir des données de NHANES (femmes non enceintes)	Fort
T4 volume of distribution - $VDFT40$ (L/kg)	0,162	Femmes non enceintes	Moyen

Note : la dernière colonne représente niveau de confiance donné à la valeur du paramètre en fonction de la méthode de détermination, comme indiqué ci-dessous:

Niveau de confiance indicatif pour les valeurs des paramètres du modèle	
Fort	Données mesurées dans des études <i>in vivo/in vitro</i> (animal, tissus humains)
Moyen	Données estimées par optimisation / ajustement de courbe
Faible	Données estimées par d'autres méthodes <i>in silico</i> (QSAR,...)

2- Vérification des paramètres et analyse du modèle

Vérification des paramètres et analyse du modèle		
Type d'information	Réponses	Commentaires-suggestions pour améliorer le modèle
Informations requises	<p>PBTK: les données de toxicocinétique des ions perchlorate chez les adultes (i.e., mesures des concentrations plasmatiques/urinaires en conditions contrôlées) sont limitées et aucune donnée appropriée chez les femmes enceintes n'ont été identifiées. Les données de biomonitoring ont été exclues. Le corpus de données pour l'évaluation du sous-modèle perchlorate est le suivant:</p> <ul style="list-style-type: none"> •Greer <i>et al.</i> (2002) (également utilisée pour la calibration), •Merrill <i>et al.</i> (2005) •Durand (1938), •Eichler (1929) •Kamm & Drescher (1973) <p>Les prédictions du modèle sont considérées comme satisfaisantes</p>	<p>Commentaire: les prédictions sont généralement en accord avec les données expérimentales. Il est à noter que les données de Greer <i>et al.</i> (2002) ont été utilisées pour la calibration de 4 paramètres des sous-modèles perchlorate et iodure.</p>
	<p>PBTD: Comparaison avec Steinmaus <i>et al.</i>, (2016) réalisée par l'US EPA et comparaisons avec les données de Greer <i>et al.</i> (2002), Braverman <i>et al.</i> (2006) et Téllez Téllez <i>et al.</i> (2005a, 2005b) réalisées par Clewell <i>et al.</i> (2019). Voir ci-dessous</p>	
Analyse du modèle		
Analyse de sensibilité mise en œuvre pour tous les paramètres	<p>A été réalisée par les auteurs, et est présentée au chapitre suivant.</p> <p>L'analyse de sensibilité locale a été menée pour évaluer l'influence des paramètres du modèle sur une mesure de la dose-réponse du perchlorate, c'est-à-dire la diminution de la concentration plasmatique de fT4. Un coefficient de sensibilité normalisé local a été calculé pour une augmentation ou une diminution de 1% de la valeur du paramètre. La sensibilité a été évaluée à GW = -1 (avant la grossesse), 12 et 16</p>	
Analyse d'incertitude mise en œuvre pour les paramètres les plus influents	<p>A été réalisée par les auteurs.</p> <p>Des simulations de Monte Carlo ont été réalisées.</p>	

3- Évaluation du modèle

En dehors de l'étude de Steinmaus *et al.*, le modèle semble reproduire les données expérimentales (c'est-à-dire valeurs prédites/ valeurs reportés <2, conformément au document guide du « programme international sur la sécurité des substances chimiques » (PISSC) ou *International program on Chemical safety* (IPCS) (OMS, 2010) pour les études de Greer *et al.* (2002), Braverman *et al.* (2006) et Téllez-Téllez *et al.* (2005).

Cependant, ces études disponibles pour évaluer le modèle ne montrent pas d'impact de l'exposition aux ions perchlorate sur la concentration en FT4.

À titre d'exemple, le tableau 3, ci-dessous représente la comparaison issue de la publication de Clewell *et al.* (2019) entre les estimations du modèle (fT4) et les données mesurées dans l'étude de Greer *et al.* (2002).

Tableau 3 – Comparaison des données simulées par le modèle à celles mesurées dans Greer *et al.* (2002) – Clewell *et al.* (2019)

Dose (µg/kg/d)	RAIU (%)		fT4 (pM)	
	Simulated	Measured	Simulated	Measured
0	100	100	10.33	–
7	89	98.2	10.33	–
20	74	83.6	10.32	16.09
100	37	55.3	10.31	15.26
500	11	32.9	10.30	15.44

3.1 Résultats de l'analyse de sensibilité

L'analyse de sensibilité été réalisée par les auteurs, présentée dans la table A-8 du document de l'US EPA et rapportée ci-dessous (Tableau 4).

Pour rappel, un paramètre est considéré comme ayant une sensibilité « élevée » si le coefficient de sensibilité (CS) est supérieur à 0,5, « moyenne » si son coefficient est compris entre 0,2 et 0,5 et « faible » si son coefficient est inférieur à 0,2.

Cette analyse a été réalisée en tenant compte 3 périodes (une semaine avant la grossesse, à 12 et 16 semaines de grossesse) pour des femmes ayant une valeur médiane de fT4 et un rétrocontrôle TSH efficient (pTSH = 1) et pour des femmes ayant une valeur fT4 au 10^{ème} percentile et un rétrocontrôle TSH déficient (pTSH = 0,398).

Tableau 4 – Coefficients de sensibilité locale importants (Tableau A-8, volume II de l'US EPA)

Paramètres (Parameters)	Individu médian pTSH = 1			Individu au 10 ^{ème} percentile pTSH = 0,398		
	Semaine de grossesse (SG) -1	SG 12	SG 16	SG -1	SG 12	SG 16
BW0	-0,90	-0,71	-0,64	0,57	0,66	0,70
VDFT40	-0,28	-0,36	-0,30	0,09	0,18	0,18
QFC0, QFTHY0	0,16	0,14	0,12	0,02	0,00	0,00

VMAXNISF_THY_I (- KMNIS_I)	0,65	0,53	0,47	-0,37	-0,41	-0,42
KMNIS_P	-0,96	-0,96	-0,96	-0,98	-0,98	-0,98
KDEGT4F	-0,28	-0,22	-0,24	0,09	0,10	0,13
CLFUI	-0,82	-0,67	-0,60	0,36	0,41	0,43
CLFUP	-0,95	-0,96	-0,96	-0,98	-0,98	-0,98
CLUFT4	-0,91	-0,63	-0,59	0,22	0,20	0,22
FRT40	1,94	1,58	1,42	-1,14	-1,30	-1,32
AOBT4	0,00	-0,14	-0,24	0,00	0,07	0,12
PTSHV	-0,38	-0,38	-0,41	-0,72	-0,69	-0,67
KHCG	0,00	0,13	0,08	0,00	-0,08	-0,06
CT4TAR	0,75	0,60	0,53	-0,84	-0,92	-0,93

Coefficients de sensibilité normalisés pour l'effet du paramètre sur la dose-réponse du perchlorate. Une valeur positive signifie que l'augmentation du paramètre augmente le changement relatif de la concentration de fT4 vs exposition au perchlorate et *vice-versa*.

3.2 Analyse d'incertitude

L'analyse d'incertitude a été réalisée par l'US EPA. Selon le document de l'IPCS (OMS, 2010), un paramètre est considéré comme ayant une incertitude « élevée » si sa valeur est supérieure à 2, « moyenne » si sa valeur est comprise entre 0,3 et 2, et « faible » si sa valeur est inférieure à 0,3.

Le tableau 5, ci-après présente également les valeurs de l'analyse de sensibilité (SC).

Tableau 5 –Résumé de l'incertitude et de la variabilité avec leur impact potentiel sur la réponse à la dose (Tableau A-11, volume II de l'US EPA)

Paramètres avec SC maximal > 0.1 (Table A-8) (parameters)	sCS absolu (Table A-8) *	Variabilité		Incertaince		Analyse d'incertitude
		Paramètres de variabilité	Impact potentiel	Paramètres d' incertaince	Impact potentiel	
KMNIS_P _‡	0.96-0.98 (0.97)	~ 0	~ 0	0,86	0,8	Moyen
CLFUP _‡	0.95-0.98 (0.97)	0,82	0,8	0,16	0,2	Faible
FRT40	1.14-1.94 (1.45)	0,34	0,7	0,2	0,3	Faible
CT4TAR	0.6-0.93 (0.76)	0,26	0,2	~ 0	< 0,1	Faible
PTSHV, PTSHK _{‡‡}	0.38-0.72 (0.54)	1,35	1	1,35	0,7	Moyen
CLFUI	0.36-0.82 (0.55)	0,82	0,7	0,2	0,1	Faible
VMAXNISF_THY_I (-KMNIS_I)	0.37-0.65 (0.48)	(~ 0) 0,4	(~ 0) 0,3	(~ 0) 0,27	(~ 0) 0,1	Faible
CLUFT4	0.2-0.91 (0.46)	0,41	0,4	~ 0	~ 0	Faible
KDEGT4F _‡	0.09-0.28 (0.18)	0,52	0,1	0,52	< 0,1	Moyen
BW0	0.57-0.9 (0.7)	0,4	0,4	~ 0	~ 0	Faible
VDFT40	0.09-0.36 (0.23)	0,28	0,1	0,5	0,1	Moyen
AOBT4	0-0.24 (0.1)	0,25	< 0,1	0,25	< 0,1	Faible
QFC0, QFTHY0	0-0.16 (0.07)	0,4	< 0,1	0,2	< 0,1	Faible
KHCG	0-0.13 (0.06)	0,85	0,1	0,26	< 0,1	Faible

* Les valeurs sont des plages de coefficients de sensibilité absolue (CS) à travers l'apport en iode et les temps de grossesse évalués (moyenne numérique des sensibilités absolues)

‡ Les estimations de la limite inférieure de KMNIS_P et CLFUP (5^{ème} percentile de la distribution estimée pour la médiane) et de PTSHV et PTSHK (limite inférieure approximative = 0,4), qui entraînent une sensibilité plus élevée aux ions perchlorate que les estimations médianes, ont été évaluées et utilisées pour calculer la valeur limite pour les EDCH.

La probabilité que KMNIS_P ou CLFUP soient significativement inférieures au 5^{ème} percentile utilisé est considérée comme faible. De même, la probabilité que le PTSHV et le PTSHK soient inférieurs à 0,4 est considérée comme faible. Par conséquent, l'incertitude restante est qualifiée de faible.

3.3 Couplage des résultats de l'analyse de sensibilité et d'incertitude

		UNCERTAINTY		
		High	Medium	Low
SENSITIVITY	High	X		
	Medium	2 paramètres		
	Low	Autres des paramètres		

Figure 1- Illustration du rôle des analyses de sensibilité et d'incertitude dans la détermination de la fiabilité des prédictions du modèle des mesures de dose pour l'évaluation des risques. Faible fiabilité (boîte noire); Fiabilité moyenne (cases grises); fiabilité élevée (cases blanches) (voir IPCS 2010)

En conclusion, l'analyse couplée incertitudes et de sensibilité (Tableau A-11 révèle que seuls deux paramètres se situent dans les cases grises : KMNIS et PSTHV. Les autres paramètres se situant dans les cases blanches, cela indique une fiabilité élevée à moyenne du modèle.

4- Conclusion

La partie toxicocinétique du modèle BBDR pour les ions perchlorate a été évaluée de façon rigoureuse par l'US EPA. Cette évaluation montre que le modèle cinétique des ions perchlorate reproduit bien les différentes données disponibles dans la littérature, i.e. l'évolution de la concentration plasmatique et l'excrétion urinaire cumulée chez l'adulte.

Cette partie du modèle remplit les conditions d'utilisation de l'OMS/IPCS pour une évaluation des risques.

L'analyse du modèle de l'US EPA selon la méthodologie de l'IPCS (OMS 2010) ainsi que la *roadmap* (élaborée dans le cadre du projet HMB4EU) permet de conclure que :

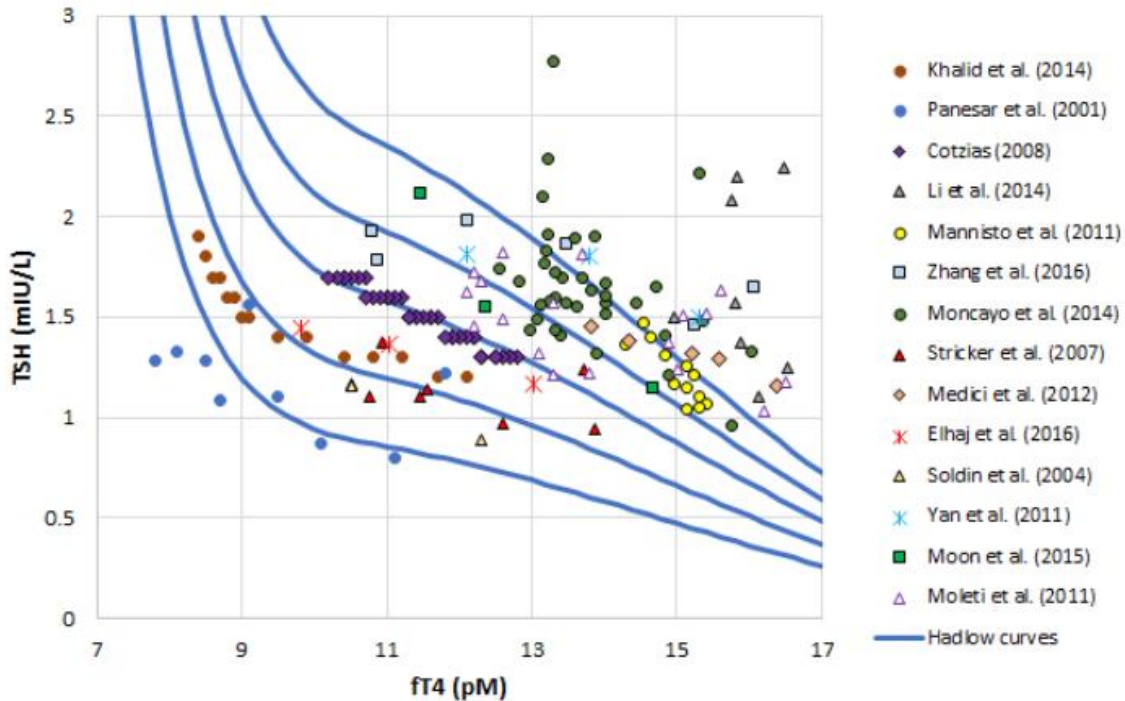
- les études ayant permis la calibration du modèle sont détaillées, et un niveau de confiance a pu être attribué aux valeurs retenues selon les recommandations de la *roadmap* HMB4EU ;
- les analyses de sensibilité et d'incertitude indiquent une fiabilité élevée à moyenne du modèle ;

- à l'exception de l'étude de Steinmaus *et al.* 2016, le modèle semble reproduire les données expérimentales (c'est-à-dire valeurs prédites/ valeurs reportés < 2).

Cependant, la comparaison avec les différentes études disponibles (Greer *et al.* (2002), Braverman *et al.* (2006) et Téllez-Téllez *et al.* (2005)) utilisées par Clewell *et al.* (2019) pour évaluer le modèle ne montre pas d'impact de l'exposition aux ions perchlorate sur la concentration en fT4.

En conclusion, le modèle US EPA, du fait notamment du manque de données disponibles pour réaliser une validation robuste, ne permet pas d'évaluer la relation entre l'exposition aux perchlorates et la diminution des fT4. Au travers de sa validation par comparaison avec une seule étude (Steinmaus *et al.* 2016) il semble difficile d'identifier des variations significatives entre l'exposition aux perchlorates et les HT.

ANNEXE 6 – RELATION ENTRE TSH ET fT4 SELON DIFFERENTES ETUDES (FIGURE A-46 US EPA 2019)



^a The curves are roughly adjusted in this example to show the range of behavior. Data sources are listed in legend of Figure A-44.

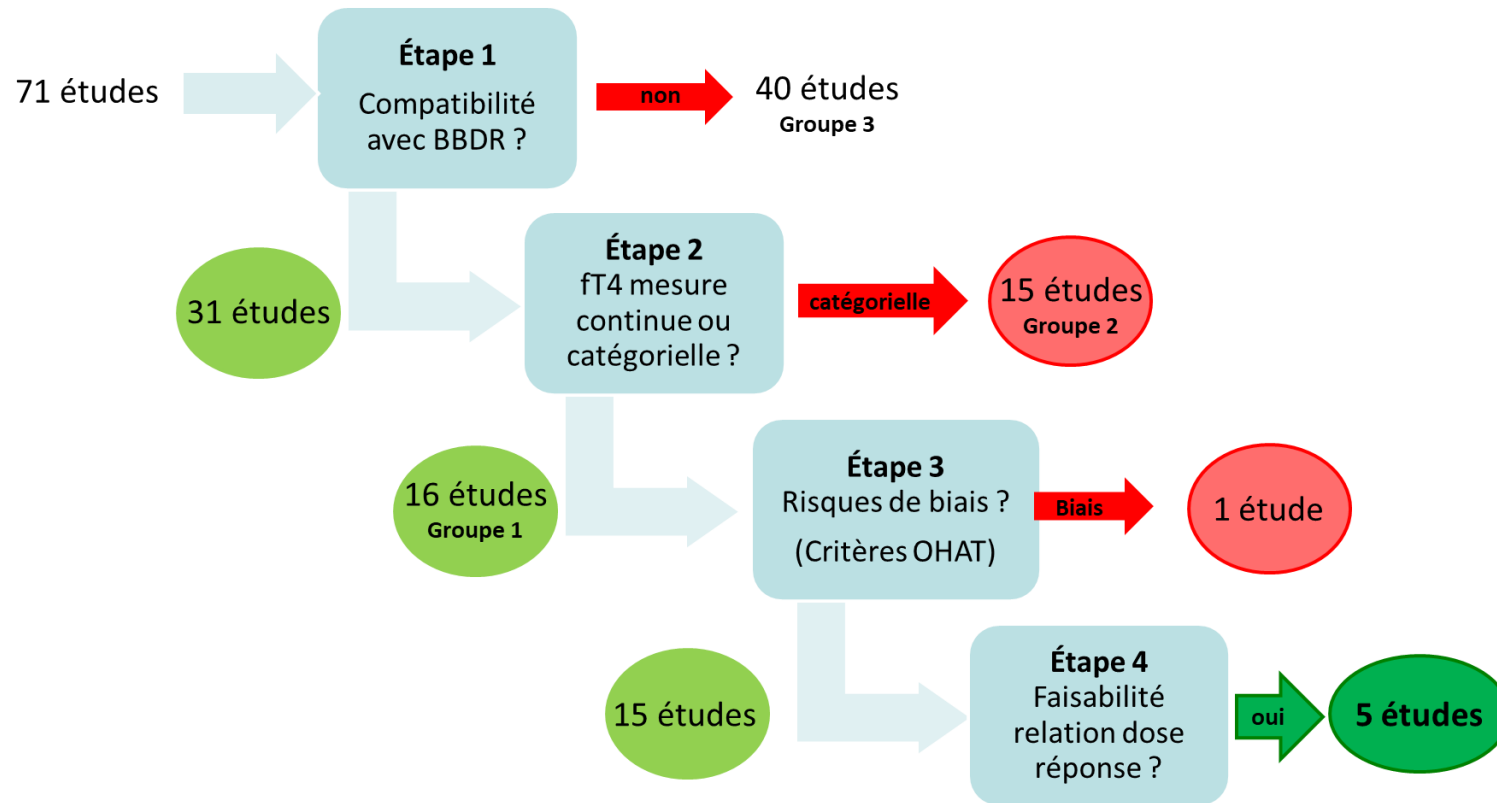
Figure 1 – Relation entre TSH et fT4

(courbes de la figure A-46 du volume II de l'US EPA 2019)

Les courbes de relation selon la publication de Hadlow *et al.* (2013) correspondantes à différentes études, tendent à montrer une association. Il existe cependant une forte variabilité entre les concentrations plasmatiques en TSH et en fT4 dans les 14 études disponibles.

ANNEXE 7 – ÉTUDES EPIDEMIOLOGIQUES SELECTIONNEES PAR L'US EPA

Procédure de sélection et évaluation des études épidémiologiques (cf. volume I section 5 et volume III Appendix E, F, G, I, J)



Évaluation des conclusions de l'US EPA sur la qualité des études retenues :

L'US EPA a évalué la qualité des études en mettant en œuvre une analyse « de risque de biais » par une approche inspirée de la méthodologie OHAT. Le risque de biais est évalué d'une manière qualitative et une notation de chaque étude est proposée selon 3 niveaux. Pour cela, un outil détaillé dans l'Appendix E volume III (page E5 – E12), consiste en une série de questions à considérer relatives à 5 types de biais (biais de confusion, d'attrition/d'exclusion, de caractérisation de l'exposition, de détection, de reporting). Une réponse est donnée en termes de risque de biais (bas, probablement bas, probablement élevé, élevé). Les études sont ensuite classées selon trois niveaux (niveau 1, 2 ou 3) en fonction du nombre de réponses de risque de biais bas ou élevé.

L'analyse de l'US EPA des risques de biais des 5 études retenues (ainsi que celle des 11 autres études du groupe 1 issues du processus de sélection de l'US EPA) est disponible dans le tableau E-2 page E13 du volume III.

Risque de biais

Bas	Probablement bas	Probablement élevé	Elevé
++	+	-	--

Classification de l'étude:

Niveau 1	Niveau 2	Niveau 3
Risque de biais probablement bas ou bas pour la majorité des questions posées et aucun risque de biais coté comme fort	Etude ne répondant pas aux critères de la classe 1 ou de la classe 3	Risque de biais probablement élevé ou élevé pour la majorité des questions posées

Tableau 1 – Risques de biais selon US EPA

	Risques de biais liés					Dose-réponse ⁶	Apport d'iode ⁷	Avis du GT sur les conclusions de l'US EPA
	Confusion ¹	Attrition exclusion ²	Exposition ³	Effet ⁴	Présentation des données ⁵			
Endendijk <i>et al.</i> (2017)	-	-	+	+	++	N	N	Accord sur l'évaluation des risques de biais d'effet et d'exposition, car l'évaluation du critère de jugement principal repose sur un test rempli par les parents et non par un observateur neutre.
Finken <i>et al.</i> (2013)	-	-	+	++	++	N	N	Accord sur l'évaluation des risques de biais sauf pour celui d'exposition. La standardisation de la fT_4 maternelle sur le jour de grossesse est réalisée selon une formule arbitraire non justifiée par les auteurs : cela peut valoriser l'étude ou bien induire un bruit supplémentaire. Par ailleurs, il n'y a pas de corrélation sur la multiplicité des tests (risque de biais d'analyse).
Korevaar <i>et al.</i> (2016)	+	-	+	++	++	N	N (Iode urinaire mesurée sur une partie des sujets)	Accord sur l'analyse des risques de biais réalisée par l'US EPA.

Pop <i>et al.</i> (2003)	-	++	+	++	++	O	N	Accord sur l'évaluation des risques de biais sauf pour celui d'attrition/exclusion défini comme « très bas » (++) et qui n'est pas justifié par l'US EPA.
Pop <i>et al.</i> (1999)	-	-	-	++	++	O	N	Accord sur l'analyse des risques de biais réalisée par l'US EPA En dehors du risque de biais dans la mesure de l'effet qui est probablement surévalué compte tenu de la taille de l'effectif considéré.

1 : Le protocole et/ou l'analyse prennent-ils en considération les co-variables importantes et les facteurs de confusion potentiels ?

2 : Les données sur les résultats sont-elles complètes sans attrition ni exclusion de l'analyse ?

3 : Peut-on être confiant en la caractérisation de l'exposition ?

4 : Peut-on être confiant en l'évaluation de l'effet considéré ?

5 : Les résultats ont-ils tous été rapportés ?

6 : L'étude fournit-elle des informations sur une dose-réponse spécifique aux enfants de mères hypothyroïdiennes ?

7 : L'apport d'iode a-t-il été mesuré chez les sujets de l'étude ?

Tableau 2 – Analyse critique de la dose-réponse des 5 études retenues par l'US EPA

Étude	Population	Effectif (paires femme-enfant)	Endpoint considéré	Ranges de fT4	Relation dose-réponse déterminée dans l'article	Adéquation de l'étude aux requis de l'US EPA
Pop <i>et al.</i> 1999	Femmes recrutées à la 12 ^{ème} semaine de grossesse	220	PDI : <i>Psychomotor development index</i> ou indice de développement psychomoteur et MDI : <i>Mental development index</i> ou indice de développement mental évalués par l'échelle de Bayley (Bayley Scales of Infant Développement).	fT4 inférieure au 5 ^{ème} percentile (<9,8 pmol/l) : n=11 fT4 inférieure au 10 ^{ème} percentile (<10,4 pmol/l) : n=22 fT4 inférieure au 15 ^{ème} percentile (<10,9 pmol/l) : n=34 fT4 inférieure au 20 ^{ème} percentile (<11,4 pmol/l) : n=45	Effet observé uniquement sur le PDI et pas le MDI. Les scores moyens de PDI sont significativement plus faibles chez les enfants dont les mères avaient une concentration de fT4 dans le 5 ^{ème} ou 10 ^{ème} percentile à la 12 ^{ème} semaine de grossesse <i>versus</i> le reste des enfants. La relation dose-réponse n'est pas décrite . Seul un coefficient de corrélation R = 0,46 (P = 0,03) est donné mais il n'y a pas de fonction mathématique décrivant la relation entre concentration de fT4 et score au PDI chez les femmes dont la concentration en fT4 est inférieure au 10 ^{ème} percentile. Seul un nuage de points est visible.	Étude intéressante dans la perspective des travaux de l'US EPA car une étude spécifique de la relation entre fT4 maternelle et neurodéveloppement est réalisée chez les femmes hypothyroïdiennes. L'US EPA a utilisé les figures et les nuages de points des figures pour extraire une relation mathématique (régression linéaire) : ils ont utilisé le « WebPlotDigitizer Extension » pour Google Chrome et la fonction régression linéaire dans Excel. $\Delta PDI = \beta \times \Delta fT4$ β (95% IC) = 8,5 (0,01-17,04) Les données brutes n'ont pas été mises à disposition de l'US EPA.
Pop <i>et al.</i> 2003	Femmes recrutées à la 12 ^{ème} semaine de grossesse	125	PDI : Indice de développement psychomoteur et MDI : Indice de développement mental	fT4 10 ^{ème} percentile = 12,4 pmol/l avec TSH normale fT4 50 ^{ème} percentile = 15,6 pmol/l avec TSH normale fT4 90 ^{ème} percentile = 19,1	Corrélations faibles mais significatives entre MDI à 2 ans et fT4, et PDI à 2 ans et fT4 chez les enfants des femmes du groupe inférieur au 10 ^{ème} percentile. R = 0,48 (P= 0,001) et R = 0,38 (P = 0,006), respectivement. La relation dose-réponse n'est pas décrite . Seul un coefficient de corrélation est donné mais il n'y a pas de fonction mathématique décrivant la relation entre concentration en [fT4] et score au DPDI chez les	Étude intéressante dans la perspective des travaux de l'US EPA car une étude spécifique de la relation entre fT4 maternelle et neurodéveloppement est réalisée chez les femmes hypothyroïdiennes. L'US EPA a utilisé les figures et les nuages de points des figures pour extraire une relation mathématique (régression linéaire) : ils ont utilisé le « WebPlotDigitizer Extension » pour Google Chrome et la fonction régression linéaire dans Excel.

			Echelle de Bayley (<i>Bayley Scales of Infant Développement</i>). Passation à 1 et 2 ans	pmol/l avec TSH normale	femmes dont la concentration en [fT4] est inférieure au 10 ^{ème} percentile. Seul un nuage de point est visible.	$\Delta MDI = \beta \times \Delta fT4$ β (95% IC) = 6,3 (1,92-10,6) $\Delta PDI = \beta \times \Delta fT4$ β (95% IC) = 8,4 (4,0-12,8) Les données brutes n'ont a été mises à disposition de l'US EPA.
Finken <i>et al.</i> 2013	83 ^{ème} à 100 ^{ème} jour de grossesse	1765 (175 femmes avec une fT4 inférieure au 10 ^{ème} percentile (< 7,7 pmol/L))	Déviati on standard (standard deviation ou SD) du temps de réaction 4 tâches du Amsterdam Neuropsychological Tasks (ANT) à 5 ans. Domaines cognitifs testés : attention, traitement des informations, fonction exécutive et perception visuospatiale.	6,5 ; 10,4 (moyenne : 9,6 pmol/L)	Résultats de la régression linéaire lorsque la fT4 est considérée comme une variable quantitative : les seuls résultats significatifs concernent le SD intra-individuel pour la tâche 1. Pour une augmentation de 1pmol/l de la concentration en fT4, on observe une diminution d'un peu plus de 3% de la variabilité intra-individuelle du temps de réaction lors des 32 sollicitations. ΔSD Reaction Time (ms) = $\beta \times \Delta fT4$ $\beta = -4.9$ (-9,5 ; -0,2), p=0,04	Étude basée sur un critère objectif (évaluation standardisée informatisée) mais dont la valeur prédictive est inconnue. En raison de l'absence de correction pour la multiplicité des tests, le niveau de preuve d'une relation entre fT4 maternelle et effet délétère sur le neurodéveloppement est faible (d'après les critères OHAT). L'intérêt de cette étude est le nombre de femmes hypothyroxinémiques : n=175. Cependant, l'US EPA n'a pas exploité ces données. L'US EPA a repris la relation linéaire décrite dans ce papier pour toute la population
Endendji <i>k et al.</i> 2017	10 ^{ème} – 12 ^{ème} semaine de grossesse	442	Score d'anxiété/Dépression <i>Child Behavior Check List</i> (CBCL 1,5-5). Évaluation du comportement des enfants à 30 mois en moyenne.	8,7 – 19,6 pmol/l 5 ^{ème} percentile : fT4 < 12,40 pmol/l 10 ^{ème} percentile : fT4 < 13,30 pmol/l.	- Corrélation entre fT4 au 1 ^{er} trimestre et anxiété/dépression chez les filles seulement (r=0,17, p<0,05). - Corrélation entre concentration de TSH au 1 ^{er} trimestre et problème d'attention chez les garçons seulement (r=0,21, p<0,05). - Pas d'association entre les troubles comportementaux et les concentrations hormonales des autres trimestres quel que soit le sexe. - Régression linéaire : la relation entre concentration en fT4 et anxiété/dépression est significative quel que	Relation dose-réponse donnée pour la population entière. Plusieurs biais possibles, notamment de sélection (peu de femmes hypothyroxinémiques), de classement (CBCL renseigné par les parents ; âges des enfants disparates), de confusion. En considérant les résultats des régressions linéaires, le niveau de preuve d'une relation entre fT4 maternelle et le risque d'anxiété/dépression est modéré (d'après les critères OHAT).

					soit le sexe dans un modèle ajusté sur les symptômes psychopathologiques maternels pendant la grossesse. $\Delta AD = (1/\beta \times fT4_2) - (1/\beta \times fT4_1)$ $\beta = 0,12 (0,11 ; 0,13), p < 0,05$	
Korevaar <i>et al.</i> , 2016	Avant la 18 ^{ème} semaine de grossesse Médiane : 13,2 Range 95% : 9,8 – 17,5	3 839	QI non verbal évalué avec le Snijders-Oomen Niet-Verbale Intelligentie test. Évaluation des enfants à 6 ans (médiane 6 ans ; range 95% : 5,6 – 7,9 ans)	Médiane : 14,9 pmol/l Range 95% : 10,2–22,4 pmol/l	- Régression linéaire avec, comme variables indépendantes, les valeurs log-transformées des concentrations des HT. Détermination de la forme de la relation en définissant les fonctions mathématiques comprises entre le minimum et le 10 ^{ème} percentile, entre le 10 ^{ème} et le 50 ^{ème} , entre le 50 ^{ème} et le 90 ^{ème} , puis supérieures au 90 ^{ème} percentile avec des polynômes du 1 ^{er} , 2 ^{ème} ou 3 ^{ème} degré maximum (« <i>restricted cubic splines with 3 knots</i> »). - Relation significative en forme de U inversé entre les concentrations en fT4 et le QI. $\Delta IQ = (\beta_1 \times \ln fT4_2 + \beta_2 \times \ln(fT4_2)^2) - (\beta_1 \times \ln fT4_1 + \beta_2 \times \ln(fT4_1)^2)$ $\beta_1 = 33,81 (95\% \text{ CI} : 9,8 ; 57,82)$ $\beta_2 = -6,235 (95\% \text{ CI} : -10,567 ; -1,903)$ Réduction significative de 1,5 à 3,8 de QI chez les enfants dont les mères avaient des concentrations de fT4 entre le 3 ^{ème} et le 11 ^{ème} percentile par rapport à catégorie de référence (concentration de fT4 comprise entre le 10 ^{ème} et le 90 ^{ème} percentile)	Étude intéressante au regard du nombre élevé de sujets et d'une modélisation de la relation dose-réponse élaborée. Le niveau de preuve d'une relation en U inversé entre fT4 maternelle et QI est modéré (d'après les critères OHAT). Analyse indépendante des données brutes de l'étude par l'US EPA pour établir une fonction mathématique plus adaptée à l'élaboration de la VTR perchlorate: <ul style="list-style-type: none">- Pas d'ajustement sur les facteurs pouvant expliquer la relation observée entre la concentration maternelle de fT4 et le QI de l'enfant afin de ne pas minorer la force de l'effet observé- Concentrations de fT4 sous leur forme brute et non forme log-transformées $\Delta IQ = (\beta_1 \times \ln(fT4_2)) - (\beta_1 \times \ln(fT4_1))$ $\beta_1 = 17,26 (3,77 ; 30,75)$

ANNEXE 8 – RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE DE L'ANSES

Recherche : Articles portant sur une exposition aux ions perchlorate et leurs effets néfastes avec un focus particulier sur la fonction thyroïdienne et les troubles du neurodéveloppement (enfants) publiés depuis l'avis de l'Anses du 31 décembre 2018.

PECO :

Thématique	Mots-clés issus de thésaurus	Autres termes
Population* (ou sujets étudiés)	Toutes populations	Infant, child, newborn, breastfed, pregnant, lactation,
Exposition	Perchlorate	Perchloric acids, perchloric acid derivatives
Comparateur*	Non exposé	
Outcome* (résultat d'intérêt événement mesuré, critère de jugement. Ex : mortalité; effets sur la santé, effets psychosociaux, perceptions, résultats économiques)	Toxicity, Thyroid, Neurodevelopment	Health effects, adverse effects Thyroxine, T4, hypothyroxinemia, "thyroid hormones" "Neurodevelopmental effects" OR "mental ability" OR "intelligence quotient" OR cognition OR cognitive OR motor OR language OR behavior OR autism OR ADHD
Temporalité (Périodes de recherche)	01/01/2018 – 01/10/2020	

Requête

Logiciel bibliographique	Requête bibliographique	Nombre de résultats de la requête
Scopus	TITLE-ABS-KEY (perchlorate AND (toxicity OR {adverse effect} OR {health effect} OR disease OR cancer OR thyroid OR thyroxine OR t4 OR hypothyroxinemia OR "thyroid hormones")) AND PUBYEAR > 2017	177
Scopus	TITLE-ABS-KEY (perchlorate AND (neurodevelopment OR "neurodevelopment effects" OR "mental ability" OR intelligence OR cognition OR cognitive OR motor OR language OR behavior OR autism OR adhd) AND (infant OR child*)) AND PUBYEAR > 2017	4
Pubmed	All fields Perchlorate AND (Toxicity OR {adverse effect} OR {health effect} OR Thyroid OR disease OR cancer OR thyroxine OR T4 OR hypothyroxinemia OR "thyroid hormones") Filters: from 2018 - 2020	161
Pubmed	All fields Perchlorate AND (Neurodevelopment OR "Neurodevelopmental effects" OR "mental ability" OR intelligence OR cognition OR cognitive OR motor OR language OR behavior OR autism OR ADHD) AND (infant OR child) Filters: from 2018 - 2020	4

Nombre de résultats de la requête dans SCOPUS : 179 le 01/10/2020

Nombre de résultats de la requête dans PUBMED: 163 le 01/10/2020

Après retrait des doublons : 243

Diagramme de flux PRISMA

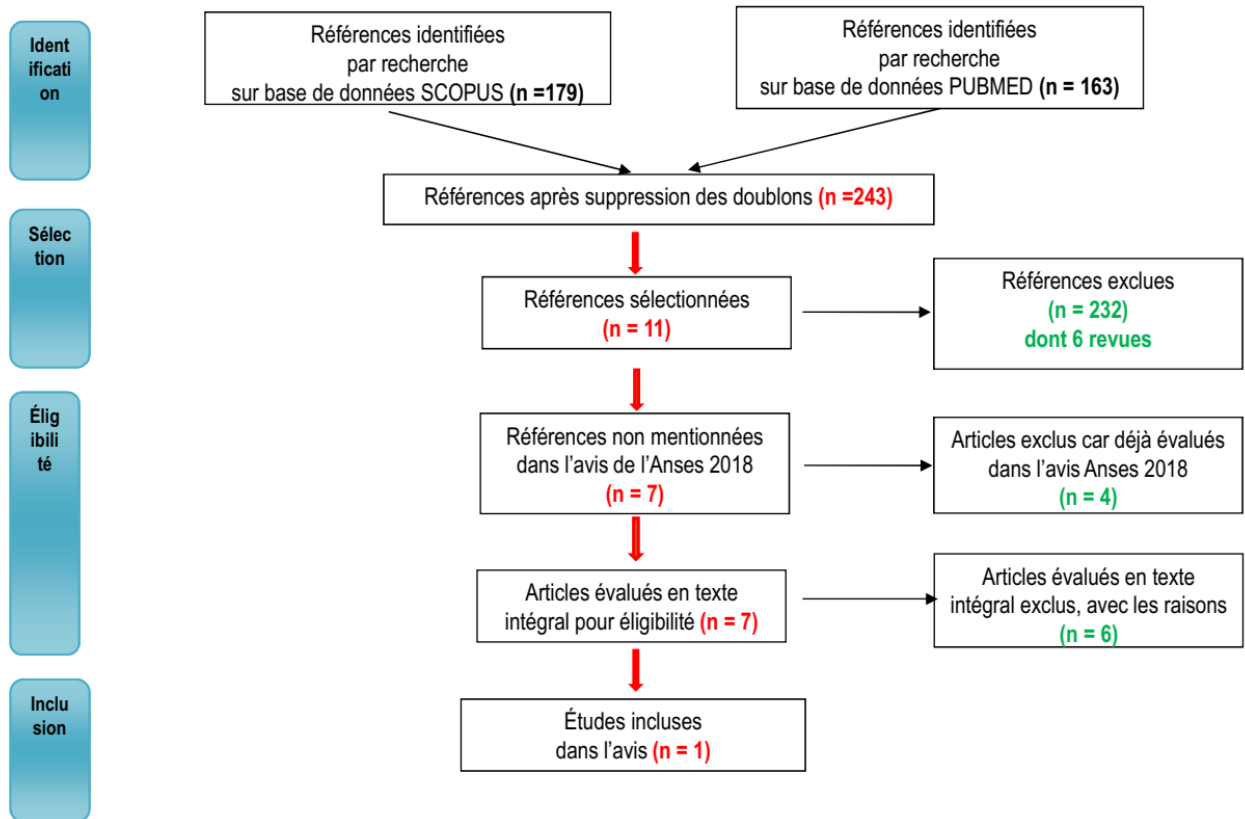


Tableau 1 - Articles évalués en texte intégral

Référence	Type d'étude	Titre	Résultat	Éligibilité
Zhu <i>et al.</i> , 2019	Épidémiologique transversale	<i>Environmental exposure to perchlorate, nitrate, and thiocyanate in relation to obesity: A population-based study</i>	Absence d'association UClO ₄ ⁻ et l'obésité (IMC) ou obésité abdominale (tour de taille)	Protocole de faible force probante → Non
McCanlies <i>et al.</i> , 2019	Épidémiologique cas-témoin	<i>The CHARGE study: An assessment of parental occupational exposures and autism spectrum disorder</i>	Pas d'exposition professionnelle au perchlorate dans CHARGE study	Perchlorate non étudié → Non
Orathel <i>et al.</i> , 2020	Épidémiologique écologique	<i>Possible Effects of Perchlorate Contamination of Drinking Water on Thyroid Health</i>	Pas de différence significative TSH, T4, nombre d'hypothyroïdiens	Protocole de faible force probante → Non
Bruce <i>et al.</i> , 2018	Modélisation BMD	<i>Determination of Thresholds of Radioactive Iodine Uptake Response with Clinical Exposure to Perchlorate</i>	BMD _{20L} : 0,021 mg.kg p.c ⁻¹ .j ⁻¹	→ Oui
Serrano-Nascimento, C., 2018	Toxicologique rat subchronique 60 j	<i>Evaluation of hypothalamus-pituitary-thyroid axis function by chronic perchlorate exposure in male rats</i>	Altération thyroïde et inflammation (0 et 35 mg.kg p.c ⁻¹ .j ⁻¹)	TRT*: 3 1 seule dose forte → Non
Yu <i>et al.</i> , 2019	Toxicologique rat reprotoxicité	<i>Reproductive toxicity of perchlorate in rats</i>	0; 0,5; 1 et 10 mg.kg p.c ⁻¹ .j ⁻¹ gavage NOAEL 0,5 mg	TRT : 1 NOAEL 100 ~fois plus élevée que NOEL Greer <i>et al.</i> (2002) → Non
Karthikprabu <i>et al.</i> , 2020	Toxicologique rat subaiguë 20 j	<i>Perchlorate contamination assessment and hypothyroidism in rat studies using water samples collected around Kovil Patti, Tuticorin District of Tamil Nadu, India</i>	↓ T4 eau contaminée (98,8 mg.L ⁻¹) 3 ml. ⁻¹ rat ⁻¹ .j ⁻¹ IV pendant 20 jours	TRT : 4 nombreuses limites → Non

*TRT : cotation par l'outil « ToxRTool »