



générations
FUTURES



Pesticides : des évaluations européennes incomplètes qui vont à l'encontre de la législation!

Ou comment les régulateurs européens ignorent l'obligation légale d'utiliser la science indépendante pour définir des niveaux d'exposition sûrs aux pesticides

Un document de PAN-Europe et Générations Futures, membre du



Contacts

Pour Générations Futures : François Veillerette – 06 81 64 65 58 / francois@generations-futures.fr

Pour PAN-Europe : Hans Muilerman – 00316-55807255 / hans@pan-europe.info

Résumé

Ce rapport a pour ambition de démontrer que les régulateurs ignorent l'obligation légale de produire toutes les études scientifiques de moins de 10 ans dans les dossiers de demande d'homologation des matières actives de pesticides. Il ambitionne aussi de montrer que les régulateurs n'utilisent pas ces études pour définir des niveaux d'exposition les plus sûrs possibles.

Toute la littérature scientifique, y compris les études universitaires, (la science financièrement indépendante des intérêts privés) devrait être jointe au rapport de demande d'homologation d'une matière active pesticide fourni par les industriels. C'est ce que les parlementaires européens ont adopté dans le cadre du Règlement 1107/2009 sur les pesticides. PAN Europe a analysé un échantillon de sept de ces nouveaux dossiers pour la mise sur le marché des pesticides (dossiers d'Evaluation des Risques, ER) pour voir comment l'industrie des pesticides et les gouvernements avaient mis en œuvre cette disposition.

Nous avons alors découvert que seulement 23% (99) de 434 études de toxicité importantes du monde universitaire, sélectionnées par PAN Europe, concernant ces 7 molécules, ont été fournies par l'industrie dans ces sept dossiers d'ER. Sans la moindre justification scientifique, pas une seule de ces 99 études n'a en effet ensuite été considérée comme suffisamment pertinente pour être utilisée pour la prise de décision, généralement parce qu'elles n'avaient pas été effectuées conformément aux protocoles de l'OCDE (notamment les bonnes pratiques de laboratoires, BPL), protocoles que les universitaires suivent très rarement. Un guide de recommandations de l'EFSA, l'autorité alimentaire européenne a ainsi montré à l'industrie la voie permettant de rejeter ces études indépendantes. Pourtant, des scientifiques indépendants mettent en évidence régulièrement des risques, et ce probablement parce qu'ils utilisent des méthodes de détection plus sensibles. Pourtant, des scientifiques universitaires mettent en évidence régulièrement des risques nouveaux liés aux pesticides dans leurs travaux et ce probablement parce qu'ils utilisent des méthodes de détection plus sensibles que l'industrie ! Pour les sept pesticides étudiés dans l'échantillon de PAN Europe, nous avons ainsi trouvé plusieurs études universitaires qui montrent que les doses présumées sûres de l'évaluation du risque ne le sont pas toujours réellement mais peuvent être surestimées de 2 à plus de 1500 fois !

Les Etats Membres (EMs) supervisant ces dossiers ont permis à l'industrie de disqualifier les études universitaires sans aucune logique scientifique, et ces EMs n'ont donc pas exigé une révision de l'évaluation avant d'autoriser l'utilisation d'un pesticide qu'ils auraient pu demander si ils avaient pris en compte les études universitaires disponibles. La plupart des EMs ne se sont même pas assurés que la recherche obligatoire d'études indépendantes avait été réalisée par l'industrie. L'Espagne a même prétendu, sans justification, que cette obligation n'existait pas ! La Suède a, elle, demandé la prise en compte d'études indépendantes pour un risque particulier. PAN Europe et Générations Futures sont très préoccupées par la façon dont les décisions démocratiques de l'UE deviennent lettre morte lors de leur mise en œuvre par la Commission et les États membres. Les institutions de l'UE et les parties prenantes doivent s'emparer de ce sujet important.

CONTENU

Résumé	3
Introduction	5
Nouveau règlement 1107/2009	5
Raison d'être de notre enquête	6
Méthodologie du rapport	8
Résultats	9
1 Qualité de la recherche de la littérature de l'industrie	9
2 Qualité de l'évaluation des EM	9
3 Pertinence et fiabilité de l'évaluation des études.	10
4 Réfutation de la « Dose sans effet » chronique des RER.	10
5 Critique du guide de recommandations l'EFSA sur la recherche de la littérature (le rapport AGES).	11
Discussion et recommandations	12
Analyse critique de l'évaluation des risques	12
Nos recommandations	14
Tableau récapitulatif	15
Annexes. (en anglais)	19

Introduction

Pendant des décennies, la réglementation sur les pesticides a été basée sur des études de toxicité financées par l'industrie. Le travail de scientifiques indépendants n'était généralement pas recherché ni pris en compte. Il a donc fallu du temps avant que les nouveaux éclairages des études indépendantes ne soient acceptés par Bruxelles; en dépit d'une exigence de longue date dans les Règlements sur les pesticides de fonder toute décision d'autorisation de mise sur le marché sur les connaissances scientifiques et technologiques actuelles.

Une Evaluation des Risques (ER), pour montrer un niveau d'exposition sans danger d'un agent chimique, commence par une revue de la littérature scientifique. Les Agences de l'UE adhèrent, comme ailleurs, à une règle que l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE) a appelé l'Acceptation Mutuelle des Données (AMD)¹. Cette acceptation nécessite que les ER soient faites en utilisant les lignes directrices (LD) de l'OCDE pour les tests – des méthodes de tests de toxicité standardisées (pour le cancer, la neurotoxicité, etc) et préconisations génériques appelée 'Bonnes Pratiques de Laboratoire' (BPL). Ces méthodes pour les tests sont issues de l'industrie chimique², et sont apparues à l'OCDE lorsque une action anti-fraude a été mise en place aux Etats-Unis, après qu'un lanceur d'alerte ait révélé la fraude flagrante et universelle dans les laboratoires de l'industrie. En cinq ans, les lignes directrices et les BPL ont été exigées pour l'ER avant la mise en marché à l'échelle mondiale. Cependant les lignes directrices pour les tests sont rejetées par des scientifiques indépendants comme étant restrictives de leur liberté de chercher et ils ne les utilisent pas. Il en résulte que les études de ces chercheurs universitaires indépendants ne sont pas prises en compte dans l'évaluation du risque. Ainsi, les citoyens sont dans la position absurde de voir les risques qu'ils courent déterminés avec des méthodes très peu sensibles et proposées par la partie (l'industrie) dont l'intérêt est que le produit qu'elle veut commercialiser soit évalué comme suffisamment sûr pour être mis en marché.

Les principales faiblesses des méthodes de tests répondant aux lignes directrices OCDE sont que :

- ▼ LEURS DOSES CHRONIQUES SONT EN FAIT QUASI-TOXIQUES, ET DONC NE REFLETTENT PAS CE QUI SE PASSE A DES DOSES REALISTES;
- ▼ IL Y A PEU D'EXPOSITIONS TESTEES AU COURS DES PERIODES VULNERABLES DU DEVELOPPEMENT;
- ▼ ELLES NE LAISSENT PAS DE TEMPS POUR LES MALADIES CHRONIQUES DE SE DEVELOPPER AVANT QUE LES ANIMAUX NE SOIENT SACRIFIES;
- ▼ DES CONTROLES IRRREALISTES PEUVENT FAIRE DISPARAITRE UNE TOXICITE³.

Nouveau règlement 1107/2009

Récemment, toutefois, les législateurs de l'UE ont commencé à exiger de l'industrie d'identifier et d'évaluer "toutes les données disponibles" lors des évaluations des risques avant la mise en marché – par exemple dans le Règlement REACH sur les produits chimiques, pour les biocides et les pesticides. Le

Ce rapport d'évaluation révisé (RER, pour ces pesticides à nouveau autorisés) couvre toutes les questions de l'évaluation des risques, y compris l'évaluation de chaque scénario d'exposition, ce qui peut conduire à plusieurs volumes, parfois plus de 1000 pages. Après que l'Etat rapporteur ait constaté que le

L'EFSA doit alors prendre en compte les commentaires du public sur le RER. L'EFSA effectue ensuite une évaluation par les pairs du RER. C'est cette évaluation qui constitue la base (recommandation) pour l'autorisation définitive (ou pas) par un vote à la majorité (qualifiée) par le Comité Permanent, un organe politique composé

¹ <http://www.oecd.org/env/ehs/mutualacceptanceofdatamad.htm>

² Buonsante V et al. 'Risk assessment's insensitive toxicity testing may cause it to fail.' *accepted Jul 2014 Environ Res*

³ Haseman JK: Statistical issues in the design, analysis and interpretation of animal carcinogenicity studies. *Environ. Health Perspect* 1984, 58:385–392.

Hardisty JF: Factors influencing laboratory animal spontaneous tumor profiles. *Toxicol Pathol* 1985, 13:95–104.

Myers JP, et al.: Why public health agencies cannot depend on good laboratory practices as a criterion for selecting data: the case of bisphenol A. *Environ. Health Perspect* 2009, 117:309–315.

Règlement sur les pesticides 1107/2009 oblige par exemple les fabricants à faire un examen de la "littérature scientifique évaluée par les pairs"⁴.

Pour les 30 pesticides (substances actives) dont les autorisations de 10 ans arrivent les premières à échéance, cette obligation est entrée en vigueur⁵ et les fabricants doivent maintenant passer en revue toutes les données disponibles.

L'entreprise ou l'industrie (le pétitionnaire) proposant une approbation doit présenter cet examen de la littérature au pays de l'UE chargé d'évaluer la substance active (État membre rapporteur, EMR), ainsi que tous les autres tests et études de sécurité requises. Les EMR doivent approuver l'intégralité de ce dossier⁶, y compris l'examen de la littérature; cela fait partie du processus de rédaction d'un dossier récapitulatif, dans un dialogue avec le pétitionnaire.

Raison d'être de notre enquête

Parce que l'étape cruciale dans la décision d'autorisation des pesticides est la gestation du RER dans un dialogue entre l'industrie et l'agence de réglementation d'un EM (d'autres EM ne sont autorisés à voir le RER qu'après l'adoption du projet de conclusion), nous étions très curieux de voir comment ces deux protagonistes effectuent le travail nouvellement exigé par le Reg 1107/2009 d'évaluation de "toutes les données disponibles".

pétitionnaire a fourni toutes les données nécessaires pour évaluer le risque, le RER est envoyé à l'autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) et aux autres États membres pour commentaires.

des fonctionnaires choisis par les ministères (de l'agriculture généralement) des Etats Membres, en se basant sur une proposition élaborée par la DG SANCO (unité E3) à partir de la recommandation de l'EFSA et des revendications politiques des États membres.



⁴ Règlement 1107/2009 article 8, alinea 5 du reg 1107/2009 5. L'auteur de la demande joint au dossier la documentation scientifique accessible, telle que déterminée par l'Autorité, validée par la communauté scientifique et publiée au cours des dix dernières années ayant précédé la date de soumission du dossier, concernant les effets secondaires sur la santé, sur l'environnement et sur les espèces non visées de la substance active et de ses métabolites pertinents.

⁵ COMMISSION REGULATION (EU) No 1141/2010 of 7 December 2010 laying down the procedure for the renewal of the inclusion of a second group of active substances in Annex I to Council Directive 91/414/EEC and establishing the list of those substances.

⁶ Regulation 1107/2009, Art.9.3: "Where the dossiers submitted with the application contain all the elements provided for in Article 8, the rapporteur Member State shall notify the applicant, the other Member States, the Commission and the Authority of the admissibility of the application and start assessing the active substance."

C'est pourquoi ce rapport audite la façon dont les RER publiés contiennent ce que nous pensons être les résultats d'étude de toxicité publiés dans les recherches scientifiques universitaires indépendantes les plus pertinentes. Tous les résultats doivent être signalés, mais nous nous sommes concentrés sur les études in vivo, les études d'exposition chronique, en particulier concernant les faibles doses et pour des effets souvent peu étudiés dans l'ER. Cette démarche est à la fois dictée par des raisons pratiques (nos ressources d'audit sont limitées) et utiles, car ces études sont des études clés pour définir une dose sûre. Bien sûr, les autres risques sont également pris en compte dans une ER, et parce que les universitaires étudient très souvent la toxicité pour les écosystèmes, nous avons également vérifié si cette littérature était citée par les RER.

Quand un RER a permis d'identifier une étude de toxicité que nous considérons importante, il était particulièrement important de voir comment ses conclusions avaient été traitées. Après l'obligation nouvelle d'examen de la littérature du Règlement de 2009, l'EFSA a publié des instructions controversées sur la façon de faire de telles revues de la littérature scientifique⁷. L'EFSA a été tirillée entre cette nouvelle obligation et ses méthodes d'ER habituelles, où les études universitaires ne jouent aucun rôle. **PAN Europe craignait que ces instructions n'aillent à l'encontre de l'intention de l'UE dans le Règlement⁸,** permettant de faire perdurer la non prise en compte des études de toxicité indépendantes. **L'élément central de ces instructions est la «classification de Klimisch», nommée ainsi d'après un article publié en 1997 par trois employés de BASF⁹-, qui donne aux études parrainées par l'industrie (qui suivent les lignes directrices OCDE et les BPL) le score de fiabilité le plus fort (note : 1),** alors que les études universitaires indépendantes - qui n'utilisent pas les lignes directrices OCDE et les BPL - obtiennent un score de fiabilité de 2, 3 ou 4 dans le classement de Klimisch et al.

Idéalement, des données de toxicité «fiables» proviennent d'un test qui est précis (à la fois sensible et spécifique) et fiable (reproductible). Mais quand la

santé est l'objectif (par exemple dans l'ER), l'amélioration de la sensibilité – la capacité à détecter la toxicité (trouver de vrais positifs) - doit primer sur la capacité d'être spécifique (éviter les faux positifs). Les tests de toxicité d'ER promeuvent en fait l'inverse !

Utiliser la classification de Klimisch comme seul moyen d'évaluer la fiabilité des données signifie que les évaluateurs n'ont pas besoin d'évaluer vraiment les études, mais ils vérifient seulement si une étude a utilisé les lignes directrices de l'OCDE dans un laboratoire certifié BPL et si l'étude est également certifiée BPL. Cela signifie que des études beaucoup plus scientifiquement avancées sont bureaucratiquement rejetées. Un examen critique ou systématique de toute la littérature disponible¹⁰ est ainsi court-circuité par le recours au classement de Klimisch ... et il est universellement utilisé dans l'évaluation du risque. **Nous avons donc également audité l'évaluation des propres instructions de l'EFSA** - par l'agence autrichienne AGES-, commandée par l'EFSA pour tester l'efficacité de ces instructions de l'EFSA dans la recherche de "toute les données disponibles".

Enfin, nous voulions montrer l'impact du fait d'ignorer" toutes les données disponibles". Une ER repose largement sur la définition de la plus faible des doses «sans effet» (une NOAEL, «dose sans effet nocif observable», ou au moins une LOAEL, «dose la plus faible induisant un effet nocif observé») dans les tests de toxicité de l'exposition chronique. Cette dose conduit ensuite à la définition d'une dose journalière Admissible (DJA, après application de facteurs de sécurité à la NOAEL). **La DJA chronique va largement déterminer le niveau d'utilisation d'une substance. Nous avons donc mis en évidence les cas où une étude de toxicité indépendante (trouvée dans le RER ou pas) montre des effets à une dose inférieure à la NOAEL de l'étude clé de toxicité chronique du pesticide.** De cette façon, nous démontrons quelle est la conséquence d'ignorer la littérature indépendante produite par des chercheurs universitaires.

⁷ EFSA guideline, 2011,

<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/2092.htm>

⁸ Voir: <http://www.pan-europe.info/News/PR/101020.html>

⁹ H.-J. Klimisch, M. Andreae, U. Tillmann, A Systematic Approach For Evaluating the Quality of Experimental Toxicological & Ecotoxicological Data, Regulat Toxicol & Pharmacol 25, 1–5 (1997).

¹⁰ Investigated in: <http://policyfromscience.com/the-future-of-evidence-in-chemicals-policy/> and other pages at that site.

Méthodologie du rapport

▲ **La sélection des substances auditées a été faite en fonction tout simplement de la disponibilité des RER** (mis au point par les EM, puis publiées par l'EFSA¹¹, trouvés sur leur site web sur les rapports d'évaluation des pesticides¹²), **notre seul biais de sélection a été de choisir des pesticides bien étudiés par les universitaires**, ce qui nous permet d'effectuer notre comparaison. **Nous avons pensé qu'un minimum de 8 études académiques publiées était nécessaire. Des quelques 30 pesticides ré-autorisées, nous avons fini par en auditer sept**, afin d'évaluer la façon dont l'obligation nouvelle, de prendre compte dans le dossier d'évaluation "toutes les données disponibles", avait été remplie.

▲ **Les publications des universitaires évaluées par les pairs** (qui doivent être examinées selon le Règlement) **se retrouvent de manière fiable dans PubMed** (géré par l'institut national de la santé des USA), qui indexe les études publiées sur la quasi-totalité des revues des sciences de la vie (souvent seulement le résumé est disponible). PubMed indexe plus de revues de toxicologie que d'autres bases de données. C'est là que les études de grande qualité (examinées par les pairs, publiées, et encore le plus souvent financièrement indépendantes) se trouvent.

▲ **Pour vérifier la conformité avec la nouvelle obligation, nous avons effectué une simple recherche sur PubMed selon les critères « <pesticide common name> toxicity »**. Les résumés utilisent principalement le nom commun d'un produit chimique tandis que 'toxicity' est un mot-clé spécifique pour PubMed. **Les recherches sur PubMed avec ces termes captent généralement environ 95% des études de toxicité publiées**. Bien que cela laisse de côté la littérature grise (y compris les études de toxicité de l'industrie et des laboratoires gouvernementaux), il est évidemment plus important de récupérer les études de chercheurs universitaires.

▲ **Après avoir éliminé les études manifestement les plus dénuées de pertinence, nous avons classé les autres études dans une base de données par date de publication**. Les résumés numérotés sont utilisés pour identifier les études dans nos tableaux.

▲ **Ensuite, nous avons lu et annoté les résumés des études sélectionnées afin d'identifier les données les plus importantes de l'étude sur la toxicité du pesticide** (par exemple sa puissance, les éventuelles synergies, ou les effets rarement testés comme les

effets immunitaire, endocrinien ou la neurotoxicité du développement). Quand cela était nécessaire nous avons lu l'étude en entier.

▲ **Critique des RER: Pour chacun des sept RER sélectionnés nous avons recherché le nom du premier auteur de chaque étude universitaire**, que nous avons identifié ci-dessus, dans les pdf de son Volume 1, de la liste des études (Vol 2.), et des risques humains et écologiques (RER annexes B6 et B9). Les RER se réfèrent à une étude par le nom du premier auteur.

▲ **Dans l'annexe, vous trouverez un tableau pour chaque RER dans lequel nous avons mis les résultats de l'analyse ci-dessus, triés en fonction de la plupart des grands effets toxiques et précisant:**

1. Le nombre d'études que nous avons trouvé par rapport à celui trouvé par le fabricant.
2. Si les études trouvées par le fabricant ont été utilisées dans l'évaluation du risque ou rejetées; et, dans ce dernier cas, pour quels motifs.
3. Notre critique de l'évaluation de l'Etat Membre de la revue de la littérature faite par l'industrie.
4. Si la dose la plus faible ayant un effet dans les tests in vivo et les découvertes sur la toxicité chronique des études retenues ont été utilisées dans l'évaluation du risque pour trouver la dose d'exposition sans danger pour la vie entière: la DJA.



¹¹ <http://dar.efsa.europa.eu/dar-web/consultation>

¹² <http://dar.efsa.europa.eu/dar-web/provision>

Résultats

Tous les résultats sont résumés dans notre tableau récapitulatif, tandis que les résultats détaillés pour chaque pesticide sont dans un tableau en annexe pour chaque pesticide.

1 Qualité de la recherche de la littérature de l'industrie

La recherche semble avoir été variable selon les pesticides.

Pour le thiabendazole, le pétitionnaire et l'Etat Membre ne semblaient pas au courant de l'obligation de rechercher la littérature scientifique et n'ont pas mentionné une seule étude !

Pour quatre autres pesticides (amitrole, l-cyhalothrine; esfenvalérate, fenhexamid), l'effort de conformité était minime; et pour deux autres (le 2,4-D et le glyphosate), sur lesquels beaucoup d'études ont été publiées, le RER décrit les recherches documentaires effectuées.

Dans l'ensemble, les Etats Membres n'ont pas mis beaucoup d'énergie dans l'évaluation de la revue de la littérature faites par les firmes.

Par exemple :

- L'Allemagne a déclaré qu'elle n'a vérifié qu'un nombre limité d'études sur l'herbicide 2,4-D.
- Pour le Fenhexamide, le Royaume-Uni a simplement signifié son accord avec le pétitionnaire sans commenter.
- Sur le thiabendazole l'Espagne a même désapprouvé la revue de la littérature en disant qu'elle était pas obligatoire!

Personne ne vérifie la décision de conformité de l'Etat Membre sur le dossier du fabricant, et la Commission (DG SANCO) a toujours accepté l'évaluation de la revue de la littérature des EM. Le public reste donc dans l'ignorance des risques réels des pesticides auxquels il est exposé! Sur la base de la consultation publique, l'EFSA pourrait jeter un œil à certaines études indépendantes dans leur examen par les pairs.

2 Qualité de l'évaluation des EM

Ne pas trouver beaucoup d'études universitaires prises en compte n'est pas la seule cause de la défaillance de l'évaluation des pesticides. Les RER examinés recommandent toujours d'accorder l'autorisation sur la base des études de toxicité fournies par la partie dont le revenu dépend entièrement du produit. **Bien que l'évaluation de la qualité des études soit obligatoire, il est tout aussi obligatoire de justifier avec objectivité scientifique les motifs pour accepter ou rejeter les données. L'évaluation des risques, y compris les RER, ne le font pas !**

Par exemple :

- Pour l'amitrole, la France a produit un contrôle de conformité du RER sur une revue de la littérature qui n'existait pas!
- Seule la Suède et la Hollande ont fait remarquer que les revues de la littérature pour la L-cyhalothrine et le thiabendazole (respectivement) étaient insuffisantes, pour un effet spécifique, et ont cité des études pertinentes devant être prises en compte, au moins à l'avenir. Pourtant, à plusieurs reprises (voir le tableau récapitulatif, surtout pour la L-cyhalothrine), les données exactes sur la perturbation endocrinienne ou la neurotoxicité développementale... que ces quelques EM rapporteurs demandent est pourtant disponible dans les bases de données telles que PubMed ... si seulement ces EM et l'industrie voulaient voir que la littérature indépendante est fiable!

Pas une seule des 23% des études indépendantes citées (soit 99 sur un total de 434 études que nous avons trouvées) n'a été utilisée par un RER pour déterminer la dose d'exposition chronique sûre, la DJA. Elles n'ont pas non plus eu beaucoup d'influence sur les restrictions d'utilisation pour l'écotoxicité (même si nous n'avons pas vérifié les évaluations des études d'écotoxicité des RER avec rigueur, ceci est tout à fait évident dans la plupart des RER).

3 Pertinence et fiabilité de l'évaluation des études.

Comme indiqué, **aucune des 434 études indépendantes que nous avons identifiées n'a été considérée comme suffisamment fiable pour la prise de décision de l'UE; pas plus que les milliers d'autres études indépendantes identifiées par les pétitionnaires** (par exemple, le pétitionnaire du glyphosate a déclaré qu'il considérait 2000 études) n'ont été retenues comme des études importantes et fiables). **De même, aucun des Etats Membres rapporteurs n'a jamais émis de désaccord avec un pétitionnaire.**

4 Réfutation de la « Dose sans effet » chronique des RER.

Parce que nous avons à analyser l'ensemble de la littérature d'un pesticide dans PubMed, pour voir les études ignorées par les pétitionnaires, nous avons pu y trouver des résultats sur la toxicité à faible dose. Et parce que nous avons eu à sélectionner les pesticides avec une littérature indépendante importante, nous avons remarqué une chose à laquelle nous avons pris habitude dans l'évaluation des risques : **des universitaires indépendants ont réfuté l'étude de toxicité chronique (utilisée pour définir la dose sûre) de chaque RER. La seule exception confirme la règle: le fenhexamid n'avait pas du tout d'études chroniques indépendantes in vivo, malgré une utilisation large et à long terme.**

Ainsi, pour chaque RER où nos tableaux en annexe énumèrent les découvertes clés d'études indépendantes, nous avons surligné en jaune toute réfutation par une plus faible dose d'une NOAEL ou toute autre affirmation de sécurité importante des RER (classés par critère: neurotoxicité, cancer, etc.). Cependant, les universitaires indépendants n'ont globalement pas reproduit la conception des études TG-BPL (dosage oral chronique de rongeurs). Sur les six réfutations que nous trouvons, une étude utilise l'injection à la place de l'administration orale (glyphosate), et deux étaient sur des non-mammifères (mais cependant des vertébrés) -l' amitrole et le glyphosate. Voir aussi notre tableau récapitulatif pour de brèves descriptions de ces études particulièrement importantes. En général, nous mettons en évidence des études d'exposition chronique in vivo; mais nous soulignons aussi toute constatation de toxicité à faible dose, y compris pour l'écotoxicité.

Notez que presque chacune de nos réfutations d'une NOAEL d'un RER est une LOAEL (les études universitaires en général ne cherchent pas à trouver une NOAEL), ce qui sous-estime l'ampleur des réfutations de NOAEL trouvées. Cela apparaît dans l'annotation dans nos tableaux: "aucune NOAEL trouvée". **Enfin, d'avantage de réfutations de RER attendent tout simplement que des études soient menées par des universitaires indépendants).**

La réfutation des doses d'exposition supposées sûres / vie entière

- ▼ 2,4-D: UNE LOAEL 20 FOIS INFÉRIEURE A LA LOAEL DU RER
- ▼ AMITROLE: UNE LOAEL ATTRIBUÉE DE 100 FOIS INFÉRIEURE A LA LOAEL DU RER
- ▼ L-CYHALOTHRINE: UNE LOAEL 17,5 FOIS INFÉRIEURE A LA LOAEL DU RER
 - ▼ ESFENVARELATE: UNE LOAEL 4 FOIS INFÉRIEURE A LA LOAEL DU RER
 - ▼ GLYPHOSATE: UN LOAEL 1500 FOIS INFÉRIEURES A LA LOAEL DU RER
 - ▼ THIABENDAZOLE: UNE LOAEL 2 FOIS INFÉRIEURES A LA LOAEL DU RER

5 Critique du guide de recommandations l'EFSA sur la recherche de la littérature (le rapport AGES).

Après la publication de son guide sur la façon de remplir la nouvelle obligation de trouver "l'ensemble des données", l'EFSA a conclu un contrat avec l'Institut fédéral autrichien pour les produits phytosanitaires (AGES) pour tester les méthodes de recherche de la littérature pour trois pesticides¹³. **Les recommandations sont approfondies à bien des égards, et les pétitionnaires pourraient en profiter pour faire les recherches les plus larges possibles, tirant ainsi pleinement parti du guide de l'EFSA et des recommandations de l'AGES.**

Pourtant, en dépit de la disponibilité des recommandations de recherche de l'AGES basées sur le guide de l'EFSA, les pétitionnaires n'ont trouvé (comme déjà mentionné) que 23% des études de toxicité que nous avons jugées pertinentes (nous n'avons pas les ressources nécessaires pour tester la méthode de recherche AGES / EFSA pour les sujets des résidus alimentaires, du devenir dans l'environnement, de la résistance, etc.). Nous avons testé la méthode AGES spécifiquement pour un seul des trois pesticides qu'ils ont eux mêmes testé : le métalaxyl-M. Pas une seule des 18 études de toxicité pertinentes (beaucoup dans la littérature grise) qu'AGES a trouvé dans sa recherche plus globale sur ce fongicide n'est dans la liste des six études de toxicité que nous avons trouvées dans une recherche PubMed. Ainsi, alors que la méthode de l'AGES trouve certaines études que nous ne trouvons pas; elle n'en trouvera pas certaines autres, en particulier les études universitaires indépendantes importantes.

Le rapport de l'AGES reconnaît que la recherche dans les bases de données sans le nom commercial d'un pesticide n'a pas réduit le nombre des études trouvées, (p. 46). La méthodologie de PAN-Europe utilise uniquement le nom chimique commun d'un pesticide. Nous constatons que PubMed manque une petite proportion des études publiées (5-10%) dont le résumé utilise un nom commercial, le nom chimique complet du pesticide, ou son numéro de CAS, comme dans les recherches de l'AGES ; parce que les universitaires sont attentifs aux détails, ils préfèrent se référer à un nom chimique commun.

Le rapport de l'AGES discute ceci longuement, mais nous ne pensons pas que la «pertinence» d'une étude trouvée soit sujet à controverse : l'apport de toute étude à une évaluation des risques est pertinent. Au contraire, comme nous l'avons déjà évoqué, nous pensons que l'évaluation de la fiabilité des études est controversée. **L'EFSA et l'AGES (en recommandant à l'industrie d'utiliser le "ToxRTool" pour évaluer la qualité des études) s'appuient sur l'approche de Klimisch pour rejeter sans aucune analyse toute étude n'étant pas effectuée ... par celui qui a un intérêt énorme à trouver la substance sûre ! L'approche de Klimisch repose sur une mauvaise logique selon laquelle une étude utilisant les lignes directrices OCDE pour les tests et les BPL est de facto de haute qualité c'est à dire fiable, quelle que soit sa méthodologie réelle.**

En somme, l'AGES a utilisé les instructions de l'EFSA sur la recherche de la littérature scientifique dans un sens très étroit. Si l'approche de l'AGES était méthodique pour trouver les sources d'information, l'AGES a ensuite donné la priorité aux critères de Klimisch au lieu de faire une évaluation critique / systématique de toute la littérature disponible. La conclusion de l'étude AGES est donc que des études indépendantes ne sont pas fiables (ne suivent pas les protocoles OCDE LD-BPL). Ceci n'est en aucune façon scientifique.

¹³ <http://www.efsa.europa.eu/en/supporting/pub/511e.htm>

Discussion et recommandations

Nous nous demandions depuis 2009 ce qui se passerait lorsque les premiers examens de la littérature indépendante deviendraient obligatoires... et nos pires craintes sont confirmées dans les analyses de ce rapport ! L'industrie n'a en effet trouvé que 23% des études publiées importantes que nous avons retenues. Pire encore, ils ont décidé de ne considérer aucune d'entre elles comme suffisamment fiable pour être utilisée dans la détermination du risque. Comme toujours, ils ont profité des instructions de l'EFSA d'utiliser la classification de Klimisch pour rejeter sans analyse ces études et des milliers d'autres concernant ces seuls sept pesticides (dont certaines pourraient certainement être utiles, même si nous ne les avons pas consultées). Cela signifie que l'industrie et les régulateurs n'ont même pas lu ces études et ne peuvent donc pas raisonnablement évaluer leur qualité ... mais le font quand même. Fait remarquable, aucun des EM rapporteur n'a protesté contre cette évaluation 'simplifiée' (seules la Suède et la Hollande ont demandé un examen limité de la littérature universitaire). La DG SANCO n'a pas non plus rempli son rôle en n'empêchant pas ces dérives de l'industrie et des Etats Membres.

Ce rapport constate exactement ce que deux audits précédent réalisés par des ONG trouvaient dans les évaluations du risque pour enregistrer les substances chimiques dans le cadre de REACH .Il est évidemment inutile que les institutions de l'UE exigent que "toutes les données disponibles" soient évaluées dans les évaluations du risque... si elles ne garantissent pas que la science la plus fiable soit prise en compte dans cette évaluation ! C'est notre message clé: les études de toxicité universitaires produisent des données beaucoup plus fiables (étant plus sensibles, ayant très peu de faux négatifs), mais les études les moins sensibles déterminent encore le résultat des évaluations du risque, comme en témoigne le rejet complet de la littérature universitaire, ici et dans REACH.

Analyse critique de l'évaluation des risques

Une hypocrisie majeure est à l'œuvre dans les évaluations des risques préalables à la mise en marché à l'échelle mondiale. Pour rejeter une étude universitaire indépendante, une ER résume tout d'abord correctement ses méthodes et ses résultats. Mais *des critères définis pour analyser la qualité de l'étude* ne sont pas alors mis en œuvre- au contraire, seules une ou plusieurs faiblesses de l'étude sont notées comme la raison du rejet de son utilisation dans l'évaluation. Toute étude a des défauts, mais dans l'évaluation des risques il n'y a jamais aucune évaluation des mérites relatifs des études qui suivent les lignes directrices (LD) de l'OCDE et des autres, ce qui fait que personne ne peut évaluer quelles sont les données qui sont les plus fiables. Au lieu de cela, on suppose que les procédés employés dans les études produites suivant les LD OCDE et les BPL fournissent les données les plus fiables. Leurs attributs positifs, tels que la normalisation et

l'étalement soigneux des doses (à des doses élevées de toute façon), sont cités comme des marqueurs de fiabilité. Leurs faiblesses peuvent être ou ne pas être notées, mais celles-ci ne sont jamais, dans les centaines d'évaluations du risque que nous avons lues, citées comme rendant l'étude non fiable. Au contraire, **le classement de Klimisch est utilisé pour réaliser automatiquement le tri, au lieu d'utiliser de vrais critères critiques.** C'est pourquoi les universités peuvent si facilement réfuter les soit disant doses sûres des évaluations du risque en trouvant des résultats de plus grande toxicité. **Même le commissaire européen de la DG SANCO, John Dalli, a déclaré au Parlement que « il est vrai que les BPL n'évaluent pas la qualité scientifique et la fiabilité d'une étude ».** (04/07/2011).

Cela ne veut pas dire que la détermination de la dose la plus faible doit automatiquement être la base de la dose sûre. Même les produits chimiques les plus

étudiés (ici, le 2,4-D et le glyphosate) présentent plus d'inconnues que de certitudes. Chaque expérience donne une petite partie de l'image, et chaque étude présente des défauts. Ainsi, même quand la mise en évidence de toxicité à dose plus faible réfute, une dose alléguée sans effet, d'autres études restent nécessaires. Une question est l'espèce utilisée dans l'évaluation du risque. **Notre examen a révélé une toxicité chronique à faible dose à travers un large éventail d'espèces, ce qui soulève une question quant à leur pertinence pour les humains.** Des segments du génome humain sont présents chez d'autres espèces, ainsi des résultats chez les vertébrés, ou même chez des invertébrés, peuvent être pertinents pour l'évaluation du risque pour les humains (et d'autres!) . Par exemple pour l'amtrole, la toxicité à faible dose pour la thyroïde chez les poissons est pertinente pour l'homme, mais exige une confirmation chez les mammifères, nous montrons ici toutes les preuves corroborant la toxicité de l'amtrole pour la thyroïde que nous avons pu trouver.

La réfutation d'un résultat n'est pas un sujet de controverse; cela arrive à beaucoup, beaucoup d'études scientifiques. Mais cela signifie que le résultat réfuté ne peut en aucune façon être utilisé pour la réglementation. **Dans l'évaluation du risque, la découverte d'une toxicité à une dose inférieure à la dose revendiquée comme sûre devrait déclencher de nouvelles études de toxicité, jusqu'à ce que la dose sûre devienne claire. Au lieu de cela, des affirmations non élaborées et totalement insupportables sur la fiabilité des données sont faites et l'autorisation est accordée. Cette farce doit cesser.**

Cette polémique est entraînée par la conception des études. À ce jour, l'industrie et les régulateurs font valoir que la reproductibilité et la spécificité (pour réduire les faux positifs) sont les principales qualités d'un test de toxicité. Mais le but même de l'évaluation des risques (la protection de la santé) indique que la sensibilité pour détecter d'éventuels effets est ce dont on a le plus besoin dans un test de

toxicité. Prendre en compte la vulnérabilité spécifique durant le développement, permettre à la maladie de se développer (au lieu de détruire les preuves), tester des doses chroniques faibles réalistes à la place de l'empoisonnement (qui renvoie à une prétendue «NOAEL»), utiliser correctement les animaux de contrôle, les enjeux des faibles doses et du métabolisme/excrétion sont les principaux points à prendre en compte pour sortir d'une évaluation du risque insensible ... mais les agences ne vont pas discuter de cela!

Il y a un large fossé entre les mondes scientifiques et réglementaires. Les universitaires sont intéressés par ce qui se passe après l'exposition. Mais, **en utilisant les tests de toxicité moins sensibles de l'industrie (par l'intermédiaire de l'évaluation de Klimisch), des dizaines de milliers de données de toxicité très fiables, évaluées par des pairs de plusieurs milliers de scientifiques indépendants, sont tout simplement jetées à la poubelle par l'évaluation du risque ! Et ce bien que la législation de l'UE dise depuis des décennies que la connaissance scientifique et technologique actuelle doit être la base de toute prise de décision.**

Les nouvelles perspectives scientifiques sont prises en compte très tardivement dans les décisions de l'UE, voire même pas du tout. **Même aujourd'hui les pesticides ne sont pas testés pour la perturbation endocrinienne, bien que ces effets soient connus depuis plus de 20 ans.** Les politiciens de l'UE et le Parlement européen ont tenté de combler cette lacune par la prescription claire dans la législation sur les pesticides d'examiner la littérature indépendante en tant que partie du dossier. L'EFSA a été la première à affaiblir cette obligation, en présentant une opinion disant que l'évaluation peut être réduite à quelques critères simples basés sur la classification de Klimisch, donnant ainsi une importance primordiale à des études pourtant peu sensibles mais suivant les lignes directrices OCDE et les BPL.

Nos recommandations

En conséquence, nous recommandons:

- **La révision du guide des recommandations de l'EFSA** parce qu'il n'y a pas de revue critique de la littérature scientifique publiée prenant en compte le poids de la preuve (mais juste l'application de la classification de Klimisch)
- **Que pour les ré-autorisations, des universitaires indépendants effectuent la revue de la littérature scientifique avant que le pétitionnaire ne soumette le RER à l'approbation de l'Etat membre rapporteur.** Toutes les études, y compris les études de bonne sensibilité, feraient l'objet d'un examen critique prenant en compte le poids de la preuve (c.à.d. en utilisant des critères de fiabilité des données prédéfinies) par les Etats Membres, qui commanditeraient des universitaires pour combler les lacunes importantes dans les données, et identifier une NOAEL et / ou LOAEL pour chaque paramètre, et baser la détermination de la DJA et autres "doses sécuritaires " sur cet examen critique;
- **Que la revue de la littérature scientifique soit faite avant que l'industrie ne commence à faire les tests de sécurité requis.** Basé sur la revue de la littérature, le profil de risque de la substance serait plus complet. Pour chacun des dangers identifiés, l'industrie doit tester la substance à des doses d'exposition pertinentes, sur la base des exigences de données, et utiliser des tests supplémentaires pour les dangers identifiés
- **Que pour les nouvelles autorisations de pesticides** (avec peu d'études encore effectuées par les universités), **le contrôle des tests de toxicité soit retiré à l'industrie et affecté au milieu universitaire.**
- **Que le contrôle de l'exhaustivité du RER au niveau national soit réorganisé et accompagné d'un contrôle rigoureux de l'exhaustivité** au niveau européen, y compris pour l'examen de la revue de la littérature scientifique;
- **Qu'on commence un dialogue entre les régulateurs, les universitaires et autres scientifiques, sur les déterminants des données fiables de toxicité.** PAN-Europe et Générations Futures sont déterminés à changer la méthode d'évaluation des risques des agences basée sur les lignes directrices de l'OCDE et les BPL, et nous espérons que d'autres parties prenantes également (l'Agence d'évaluation des risques fédérale allemande BfR a ainsi demandé au Comité permanent des pesticides de discuter de cette controverse, poussé par un rapport d'une ONG dans lequel des scientifiques documentent de telles défaillances dans l'évaluation du glyphosate). Principalement, ceci nécessite un dialogue élargi sur les déterminants de la fiabilité des données de toxicité entre les agences et les universitaires qui mettent en évidence des effets toxiques à faibles doses (y compris pour les pesticides). L'espace naturel pour ce dialogue est le WNT (le groupe de travail des coordinateurs nationaux du Programme sur les lignes directrices pour les essais sur les produits chimiques), un comité de l'OCDE, car non seulement il crée et modifie les méthodes d'essai de toxicité pour l'utilisation dans l'évaluation du risque à l'échelle mondiale, mais également ses membres sont les principaux régulateurs des agences telles que l'EFSA et la DG SANCO.

Tableau récapitulatif

<u>Pesticide</u>	<u>Revue de la littérature par le pétionnaire?</u>	<u>Revue de la littérature évaluée par l'Etat membre rapporteur ?</u>	<u>%age de nos études trouvées</u>	<u>Utilisé pour la DJA?</u>	<u>NOAEL Chronique (RERs) pour la DJA</u>	<u>In vivo académiques</u> <u>LOAELs < RER NOAEL</u>	<u>Découvertes académiques effets in vitro à faible dose</u>	<u>Remarques</u>
1. <u>2,4-D</u>	Oui, 147 pages; du total de 12.000 références, 500 ont été évalués pour la pertinence potentielle; 177 sont mentionnées dans la revue, les résumés inclus	"l'État membre a revu... seulement un nombre limité de ces références ... dans certains cas, il manquait des renseignements sur le rapport du pétionnaire sur la littérature fournie. ... Il n'était pas possible de revoir tous les rapports originaux / publications ". L'EM soutient le pétionnaire en rejetant des liens avec le cancer, les jugeant «non concluants» et a rejeté les études épidémiologiques sur le cancer en raison du manque de précision statistique, faible taille de l'échantillon ou des erreurs de classification de l'exposition. Le lien pour le lymphome non hodgkinien est jugé incohérent et non concluant. Pour	26% (n=27)	0%	NOAEL 5 mg/kg d- LOAEL 62,5 mg/kg d-	#8: 2.5 mg/kg j- (comportement , oral, rat). #38: 3,3 mg/kg (genotox, oral, souris). #43 10 mg/kg d- (EDC, oral, brebis). Dalgard '93b: augm poids. thyroid . 1.6 mg/kg d- (90 j, oral, chien, LD-BPL).	#25 (Bharadwaj '05) 0,01 mg/L (alteration expression gene).	En somme une preuve fiable , (cohérente, indépendante) de changement du niveau de neurotransmetteurs, de modification de l'expression des gènes et de cancer (LNH), beaucoup à de faibles doses.

		l'Industrie et EM: pas cancérogène.						
2. <u>Amitrole</u>	Non . Un résultat académique unique mentionné sur la perturbation de la thyroïde chez les poissons. Pertinence définie; Klimisch pour la fiabilité	Aucun signe d'évaluation sérieuse de l'EM France et ils sont d'accord sur des critères d'évaluation. Ils prétendent que 1 seule nouvelle étude universitaire a été conduite depuis la dernière autorisation !	0% (n=27)	0%	NOAEL 0,1 mg/kg j- LOAEL 0,35 mg/j- (US-EPA)	Li et al. '09: 10 ng/L poisson thyroïde, & alteration genes. En supposant exposition inhaln., ~ 1 µg/kg d- Johnson'81 (2 ans. rat oral: cancer de la thyroïde folliculaire 0.25 mg/kg j- (pas NOAEL). Fregley '68: diminution iodure a 0.5 mg/kg j- (NOAEL: 0.1 mg/kg j-).	Furukawa, 2010: 20 µM dommage ADN.	Etats-Unis pas d'accord, pour eux :- cancérogène probable pour l'homme (foie) thyroïde chez les rongeurs, conforme / Li '09. Johnson '81 & '68 Fregley; toutes les indications de risque à faible dose. UE: R2; soupçonné de dommages pour l'enfant à naître.
3. <u>Fenhexamid</u>	Oui, la recherche en a trouvé 616. Seulement 3 considérées comme pertinentes et discutées !	Aucun signe d'évaluation sérieuse (UK), ils étaient simplement d'accord avec le pétitionnaire.	11% (n=9)	0%	NOAEL 19 mg/kg j- LOAEL 137 mg/kg j-	(manque de données / études universitaires).	#3: anti-androgène 10 nM augm. miR-21, protéine cancer du sein	Manque de données en provenance d'études universitaires inhabituel pour un produit vendu depuis longtemps, y compris pour les études in vivo.
4. <u>L-cyhalothrin</u>	Oui, L-Cyhalothrine ~ 3 X + puissante que mélange cyhalo. Qq PE (6 in	Suède : pas de preuves / dev et reprotox et incertitudes Neuro Tox Dev (NTD). Le Suède a	36% (n=33)	0%	NOAEL 0.5 mg/kg; LOAEL 1/3.5 mg/kg j-	#3: 0.2 mg/kg j-, reprotox, souris.	#62: 1 ng/L genotox.	Syngenta conteste la Classification de l'UE '1' pour PE basée sur <i>in vivo</i>

	vitro) et immunotox (2 in vitro), 4 toxicité aquatique	donc demandé aug. facteur d'incertitude et ré-éval qd UE decide critères PE.			(facteur d'incertitude sup de X3 pour DJA pour incertitude Neuro Tox Dev,).	#'s 8, 9 & 13: 0.1 mg/kg j- NOAEL; 1 mg/kg j- LOAEL; neurotox. Dev.		Ahktar, '96. Le Suède ok car test sur la formulation et pas la Mat Active, mais ne veut pas rejeter l'étude. Même l'industrie note que les rats Wistar sont – sensibles pour NTD.
5. <u>Thiabendazole</u>	Pas de signe de revue de la littérature.	L'Espagne pense que la revue n'est pas obligatoire. L'EM co rapporteur NL pas d'accord et dit qu'une recherche rapide montre des études avec propriétés oestrogéniques.	2% (n=65)	0%	NOAEL 10 mg/kg j- LOAEL 40 mg/kg j-	#4 : 0.7 ug/L (immunitaire, amphibien). #61: teratogene, oralsouris: 26.4 mg/kg j- (PE ₁)	#3: 0.5 µg/ml aneuploïdie.	
6. <u>Esfenvalerate</u>	Oui mais aucune information fournie.	Pas d'évaluation sérieuse. L'EM UK conclut que la recherché de la littérature est acceptable / base de données et terme de recherché utilises. Pas de section Tox/ECOTOX pertinente.	0,7% (n ~130)	0%	NOAEL 1.75 mg/kg j- LOAEL 1.9 mg/kg j-	#54: 0.45 mg/kg j- neurotox, rat. #13: 0.19 mg/kg d- sperme, souris. Références Croisés Fenvalérate #23:<6 µg/L poisson genes, . Références Croisés	#8: 5 uM reprotox #131 0.2 µM genotox Les 2 . Références Croisés Fenvalérate	Le Fenvalérate est un mélange d'isomères dans lequel l'esfenvalerate représente 23%. Cest pourquoi on utilise les . Références Croisés c.a.d on utilise les études tox de fenvalerate.

						Fenvalérate		
7. <u>Glyphosate</u>	Oui, une revue de 860 pages, 2000 études évaluées et 1000 classées (Klimisch et autres). Cependant bcp jamais discutées. ~ 1/2 de celles considérées importantes ds notre travail n'étaient pas dans la revue.	L'EM d'accord avec l'industrie sur tous les aspects de la recherche de la littérature et évaluation de la fiabilité.	52% (n=146) (Juste 31% discutées).	0%	NOAEL ~100 mg/kg j- LOAEL ~300 mg/kg j- La DJA sélectionnée est à mi chemin entre celle de l'industrie et EM, proposition cependant moins protectrice que précédente.	LOAEL ~10 mg/kg j- Etude Monsanto (lapin!) #93: Teratogene / poulet & genouille, 1:5000 dilution de glyph seul. #41: ~0.2 mg/kg j-: enzymes anti-oxydant (rats, 30-90 j exposition). #113: 1:250 dilution LD50, neurotox & synergie / 2 pesticides usuels ; mécanismes détaillés élucidés	Thongprakaisang et al. '13, 10(-12)M (pptr) prolifération cell. / med par recepteur estrogene à niveau environnemental #122: genotoxicité 1/10,000 dilution:niveau de charge corporelle de la population. #36, #125: Tox Aq. 0.05 mg/L & 2 ppb.	L'étude de Monsanto sur les lapins montrait 1 courbe dose/réponse non monotone, + puissant à 10mg/kg. Donc pas de NOAEL établie mais le demandeur et l'Allemagne ont simplement rejeté l'étude.
MOYENNE			23% (n=434)	0%				

Annexes. (en anglais)

Legend

- APPL Applicant: the manufacturer/s of the pesticide sold/imported in the EU.
- 1 -> n: Number of the saved PubMed abstract (occasionally a short cite, if found outside our PubMed search.
- Short cite: (e.g. " Smith 'og ") For a few studies not found via PubMed, below each table is list of their references.
- A -> Q The 2,4-D table alone cites a few from an additional collection denoted A to Q; also referenced list.
- (n): Brackets around a single study number denote we did not double count (as to num. applicant found') a study multiple-listed for different effects
- (does not apply if brackets are around more than one study number).
- (the same applies to a handful of studies that appeared after a DAR, which we wanted to discuss anyway).
- Red: Simply for emphasis.
- Yellow A notable low dose finding.

Note on reading the tables: Although no guiding lines are used, related information is aligned 'top to bottom' across columns, accounting for visual appearance of blocks of text.

2,4-D (herbicide)

RMS Germany confirms 2,4-D's previous lifetime safe exposure level (authorised 01-10-2002), based on a published industry study (JM Charles et al. 1996. Fund. Appl. Toxicol. 33:166-72) where the LOAELs were between 62.5 and 150 mg/kg a day, (gender dependant); NOAEL **5 mg/kg d-**, and 100-fold safety factor the ADI is 0.05 mg/kg d-

	Peer-reviewed toxicity studies found by PAN EU	Found by APPL?	If 'Yes, How Was It Considered? What else was Considered?	RMS Comment & action taken on literature review	PAN Europe comments
Summary	27 studies with important adverse effects of 2,4-D (many at low dose).	<u>26% (7/27)</u> ;	APPL dismissed all seven (100%). General reasons given: <ul style="list-style-type: none"> - in-vitro studies on genotoxicity are questionable - in-vivo studies on genotoxicity not convincing - reprotoxicity only at high doses - some evidence on endocrine disruption but not substantial and weight of the evidence effects is lacking - neurologic effects only indirect immune effects not shown because of poor study design.	No action taken on the failure to take into account much of the open literature.	Our simple search term search returned 300+ published 2,4-D toxicity findings, of which we selected 26 as likely to affect the RAR's result. Despite industry's extensive literature search, they only found 27% of our 26 important studies ; so no doubt other published toxicity findings were ignored.
Organ/System					
<u>Reproductive Toxicity</u>			In general: "... generally unaffected ... at doses up to and including 20 mg/kg b.w./day "[This study's effect] not replicated in 1-gen. test at any dose up to the renal clearance rate" Weaker at lower doses. Small groups.		Hypocritically, the RAR does not similarly cite "weight of the evidence" method for assessing cancer risks (below) Lactation is not measured in the 1-gen test--how can APPL claim above?
	8: Lactation decreased and				

	hormones altered at just 2.5 mg/kg (single dose inj., or daily in food).	Yes			'Significant' finding takes small study into account. D/R indicates causation. Other criticisms don't affect this result.
	A: High dose fetotoxicity	No	"...[teratogenicity] at [other study] top dose of 75 mg/kg b.w./day.... not teratogenic. "		(A) agrees with APPL's summary—so why called non-teratogenic?
<u>Endocrine Disruption</u>					
	22: <i>In vitro</i> low dose androgenic	Yes	"Overall the weight of evidence indicates a lack of effect of 2,4-D on steroid hormone mediated systems."	In general: "some in vivo studies provide evidence for endocrine effects...especially in thyroid hormone system. <u>Overall, although there is no substantial evidence</u> of [various ED] effects in the available F1-extended one generation reproduction study in rats ... further discussion of this issue is proposed in a meeting of...experts at EU level."	No reason given why this <i>in vitro</i> study disregarded.
	43: Metabolic/reproductive	Yes	"This study gives limited evidence for lack of endocrine-disruptive activity in ruminants."	EFSA also claimed (in previous DAR) this effect is not adverse.	10 mg/kg for 36 d in sheep, oral dose. ...

	endocrine toxic effects Dalgard '93b in RAR: incr. thyroid wt. at 1.6 mg/kg d- (90 d oral, dog, TG-GLP)	Yes/ No	Dismissed simply for using dog, a mammal.		so it gives <i>clear</i> evidence of ED. Though summarizing it, the RAR <i>never mentions this low dose effect!</i> What evidence by EFSA previously that this statistically significant change is not adverse?
Genotoxicity	<i>In vitro:</i> (15, 25 , 26, 30, 32, 34, 47, E, G, H, M, Q) <i>In vivo:</i> (16, 34, 38)	Mostly No Mostly No	RAR says 2,4-D is largely not genotoxic; except: "...gene mutations <i>in vitro</i> is questionable, whereas the <i>in vivo</i> potential has not been adequately investigated. As a first step, an <i>in vitro</i> mouse lymphoma assay is required."		<i>in vitro</i> genotoxicity as low 100 ug/L and 0.1 nM; <i>in vivo</i> genotoxicity 3.3 mg/kg d- (38) was missed.
Cancer	(See PAN-EU comment, far right).	Yes	"...There are no [experimental] indications of carcinogenicity."	"...Overall, the RMS concludes ...there is no substantial [epidemiologic cancer] evidence that 2,4-D may exhibit toxicological properties other than those concluded already based on the [experimental] toxicity studies conducted with the technical active substance..."	Contrary to RMS' claim, there are dozens of published associations of 2,4-D with several cancers, including blood cancer. No one can distinguish if it is 2,-4-D or its known-carcinogenic dioxin contaminants that are carcinogenic; so we did not audit the APPLs inclusion of these. We note, (http://www.abc.net.au/news/2013-07-22/four-corners-dangerous-dioxins/4833848), that 2,4-D produced in China, exported (unknown if 'substantial equivalence' regulations prevent its import into EU) today has very high levels of dioxin despite long-standing claims by the industry that manufacturing changes drastically reduced dioxin levels.
Synergistic Toxicity	Various <i>in vitro</i> studies find 2,4-D toxicity increasing in presence of other agents vs. tested alone (3, 11, 18, 19/20, 29, 35, 48).	No (29, yes)	(29): "Not relevant for risk assessment, no potentiation of oxidative DNA damage by 2,4-D."		(29): Untrue—see above genotox findings. No finding should be so baselessly dismissed. Note EFSA is only now beginning to

	<i>In vivo</i> : 33; Rosa et al. '05; 23.				perform cumulative risk assessments. Immune suppression (see below).
<u>Neurologic Toxicity</u>	13: Behaviour toxicity at 15 mg/kg d- O, Rosso et al. 2000.	Yes No, No	In general: "...no neurotoxic potential ... was identified based on the above findings." Effects might be due to maternal toxicity from high doses (given the excretion rates).		<i>APPL. deemed about the same dose acceptable enough to support the safe dose!</i> — so why is it suddenly "too poisonous (high dose) to represent chronic toxicity"? <i>in vivo; in vitro</i> (both high dose)
<u>Immune Toxicity</u>	I or 40 (same paper, but 40 is Emel'baeva et al. '99 or '00). 33; (de la Rosa et al. 2005); 23.	Yes Yes, No No	"The significant issues with the design of this study preclude consideration of the results for human health risk assessment." "This study was conducted at dose levels that exceed the threshold for saturating renal clearance of 2,4-D. As a result, the internal dose would have exceeded the range of linear toxicokinetics. Intraperitoneal injection is not a relevant route of administration for evaluation of human health risk assessment."		Dismissal relies on only one dose, but PubMed abstract says 2 & 20 mg/kg d- were tested. Doses were 50 - 200 mg/kg d- (7 days)—the same as many studies the RAR did accept. If injection is not realistic, how can internal dose be relied on to dismiss the study? Consistently at this lab (all three studies) 2,4-D synergistically or alone caused immuno-suppression.

<p><u>Metabolic Dysregulation</u></p>	<p>Peroxisome proliferation (PP): - 37, 50, 54</p> <p>53: Decreased metabolism</p> <p>5, 6: Oxidative metabolic disorder; reversed by olive oil.</p> <p>7: Liver tox. at low dose.</p>	<p>No, No, No</p> <p>No</p> <p>No, No</p> <p>No</p>	<p>A fourth study, also finding PP, is summarized; but it is dismissed without explanation, presumably as it occurred at a dose higher than the overall chronic LOAEL.</p>		<p>Three laboratories agree 2,4-D is a weak PP in liver, but Ozaki et al. '01 found more potent PP in rat <i>kidneys</i> (2,4-D being <i>water excretable</i>). By US-NTP, they used positive control; 3 rodent species);</p> <p>53: Rat, at unknown but “potent” dose.</p> <p>Supports above PP effect, reversing the effect proves 2,4-D causes it.</p>
<p><u>Aquatic EcoToxicity</u></p>	<p>Low dose aquatic ecotox (5, 14, 31, 36, 44).</p>	<p>No, No, No, No, No</p>	<p>“A chronic study on <i>Pimephales promelas</i> revealed a NOEC [no effect concentration] of 63.4 mg a.s./L. Two newer chronic studies which showed lower NOEC have been evaluated but they are characterized by limitations.”</p>		<p>Studies are not cited, nor are the limitations described. PAN-E's studies show aquatic toxicity at low mg to low u µg per L levels.</p>

Access above-numbered studies at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/myncbi/collections/public/14OrOxXWCixKnph-cUjuVPDQ5/> (do not change display mode, or study number will change)

The other 2,4-D studies:

A: Mazhar FM, Moawad KM, El-Dakdoky MH, Amer AS 2012. Fetotoxicity of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid in rats and the protective role of vitamin E. *Toxicol Ind Health* 30: 480-88.

E: Bharadwaj L et al. 2005. Altered gene expression in human hepatoma HepG2 cells exposed to low-level 2,4-dichlorophenoxyacetic acid and potassium nitrate. *Toxicol in Vitro* 19:603–19.

G: Cencki S et al. 2010. Evaluation of 2,4-D and Dicamba genotoxicity in bean seedlings using comet and RAPD assays. *Ecotoxicol & Environ Saf* 73:1558–64.

I: Gonzalez M, Soloneski S, Reigosa SA, Larramendy L 2005. Genotoxicity of the herbicide 2,4-dichlorophenoxyacetic acid and a commercial formulation, 2,4-dichlorophenoxyacetic acid dimethylamine salt. I. Evaluation of DNA damage and

cytogenetic endpoints in Chinese Hamster ovary (CHO) cells. *Toxicol in Vitro* 19:289–97.

M: Martínez-Tabche L, Madrigal-Bujaidar E, Negrete T. *Bull. Environ* 2004. Genotoxicity and Lipoperoxidation Produced by Paraquat and 2,4-Dichlorophenoxyacetic Acid in the Gills of Rainbow Trout (*Oncorhynchus mikiss*). *Contam.*

Toxicol 73:146–52.

O: Rosso SB, Di Paolo OA, de Duffard AM, Duffard R. 1997. Effects of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid on central nervous system of developmental rats. Associated changes in ganglioside pattern. *Brain Research* 769:163–67.

Q: Soloneski S, Gonzalez NV, Reigosa MA, Larramendy ML 2007. Herbicide 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D)-induced cytogenetic damage in human lymphocytes in vitro in presence of erythrocytes. *Cell Biology Internat*

31:1316e1322.

de la Rosa P, Barnett JB, Schafer R. 2005. Characterization of thymic atrophy and the mechanism of thymocyte depletion after in vivo exposure to a mixture of herbicides. *J Toxicol Environ Health A*:68:81-98.

Rosso SB, Cáceres AO, de Duffard AM, Duffard RO, Quiroga S. 2000. 2,4-Dichlorophenoxyacetic acid disrupts the cytoskeleton and disorganizes the Golgi apparatus of cultured neurons. *Toxicol Sci*:56:133-40.

Amitrole (Aminotriazole, a triazine herbicide)

Assessed by RMS France and Hungary; the acceptable daily intake (ADI) dose for chronic exposures is 0.001 mg/kg a day, unchanged from its original authorization.

	Peer-reviewed toxicity studies found by PAN EU	Found by APPL?	If 'Yes, How Was It Considered? What else was Considered?	RMS Comment & action taken on literature review	PAN Europe comments
Summary	27 studies with important adverse effects were found.	Found: 0% (0/27) .	APPL mentioned no open toxicity literature. Below are summary RAR statements justifying their own studies.	"...The applicant provided a literature review report on the toxicology of amitrole. From the registration of amitrole, <i>none of the published papers gives new/ unknown information</i> compared to data provided in the first monograph."	<i>Yet our search of the same literature</i> ("published studies") for 'amitrole toxicity' in PubMed currently returns almost a hundred published original findings. Given their here-summarized significance, this is an outrage.
Target Organ or System					
Reproductive Toxicity	Lindauer '71 Gaines et al. '73; Hapke '67 Tjälke '73	No No, No, No		Teratogen LOAEL: 40 mg/kg d- Reprotox 7 mg/kg d- but with maternal toxicity—so this industry study not used for the safe daily dose.	Amitrole is also teratogenic to chickens. These 3 labs all confirm it causes underdeveloped fetuses, (below high dose maternal toxicity).
Endocrine Disruption	Suni et al. '85 USEPA 1995.	No No	NOAEL 0.1 mg/kg d- (90 d oral) Hyperthyroid effects in both rat sexes.	Accepted for amitrole's overall chronic ADI of 0.001 mg/kg d-.	LOAEL ~250 mg/kg d- LOAEL 0.35 mg/kg d- (also thyroid hyperplasia), but no NOAEL established, so

	<p>Fregley '68: decrease in iodide at 0.5 mg/kg d- (NOAEL: 0.1 mg/kg d-).</p>	No	<p>also: 10 ng/L (a very low dose) caused permanent changes in minnow <i>thyroid</i> & its gene expression (Li et al. '09, found by appl. & not us).</p> <p>EFSA in previous DAR dismisses it for not being TG-GLP.</p>		<p>likely it is lower than RAR's.</p> <p>Li et al. '09's low dose not discussed. By inhaling, it would be $\approx 1 \mu\text{g}/\text{kg d-}$.</p> <p>TG-GLP were not in existence then—no reason to dismiss. It supports consistent low dose thyroid risks.</p>
<u>Genotoxicity</u>	<p>11, Chao & Yang '01</p> <p>14</p> <p>23, 25</p> <p>Furukawa at al. '10</p> <p>Patty's Toxicol. 4:1162</p>	<p>No, No</p> <p>No</p> <p>No, No</p> <p>No</p> <p>No</p>	<p>"...by weight of the evidence, not [genotoxic]."</p>	<p>"...by weight of the evidence, not [genotoxic]."</p>	<p>Amitrole synergizes genotoxicity of Cd & Cr6+, by inhibiting protective catalase.</p> <p>- <i>in vivo</i> at 200 mg/kg d-</p> <p>High--g/L--doses are mutagenic.</p> <p><i>In vitro</i> genotox 20 μM in presence of Cu2+</p> <p>Mutagenic in three <i>in vitro</i> tests, one in D/R manner.</p>
<u>Cancer</u>	<p>USNTP Amitrole report.</p>	No		<p>"It was concluded that the thyroid tumours observed in rats were not considered relevant for human [rats have little T-hormone serum binding protein, leads to high TSH, tissue growth, and hyperplasia and cancer] and that amitrole does not need to be classified for carcinogenicity."</p>	<p>Ignored much <i>in vivo</i> liver cancer evidence. The world's other main carcinogen determiner, US NTP, confirmed (2011) amitrole as a probable human carcinogen; USEPA too.</p> <p>In the <u>mouse</u>--without the known sensitivity of the rat to thyroid tumors--both sexes develop thyroid tumors after injection or oral</p>

	<p>Innes et al.'69, Napalakov '62</p> <p>McGregor et al. '94</p> <p>10</p> <p>Johnson '81 (2 yr. rat oral: follicular thyroid cancer at 0.25 mg/kg d- (no NOAEL found).</p>	<p>No, No</p> <p>No</p> <p>No</p> <p>No</p>	<p>EFSA in previous DAR dismissed study for unspecified "changes in dosing regime".</p>	<p>exposure. Amitrole is genotoxic, (also denied by RAR), a cancer factor.</p> <p>Liver cancers, again oral exposure (potent enough to overcome the known insensitivity of the Innes et al. '69 test).</p> <p>Amitrole also increases the important cancer-promoting protein j38 initiated by the known human carcinogen, Cr6+.</p> <p>Precancerous at all doses, cancers also increased. Consistent with other thyroid cancer indications.</p>	
<p>Synergistic Toxicity</p>	<p>(11), (Chao & Yang '01)</p> <p>(Suni et al. '85)</p>	<p>(No), (No)</p> <p>(No)</p>		<p>Amitrole synergizes both cadmium and chromium genotoxicity.</p> <p>Thyroid hyperplasia when synergized with N-nitrosobutylurea</p>	
<p>Neurologic Toxicity</p>	-		-	-	<p>NO DATA found by anyone.</p>

Immune Toxicity	-		-	-	NO DATA found by anyone.
Oxidative Damage It reliably, potently inhibits catalase; = less hydrogen perox, & oxid damage.	15 16 17 12 18 20	No No No No No No			Oxidative damage <i>in vitro</i> heart cells. A man's inhalation: similar lung damage. ...this mechanism confirmed in both heart & lung cells, <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i> . Similarly, eye cataracts by amitrole confirmed via enzyme mechanism.
Aquatic Toxicity (most ecotox studies are on aquatic organisms)	5, 7	No, No	Fish LC50: 100 mg/L; also: 10 ng/L caused permanent changes in minnow thyroid (Li et al.'09, noted by appl.); Invertebrate LOEC: 560 ug/L	Data gaps claimed despite RAR reporting these findings.	Frogs delays devpmnt, teratogn 10 µg/L Mammalian tox. studies have data gaps noted by RAR yet an ADI proceeds; but this false claim of data gap (a v. low dose study was ignored!) means no fish RA (only a use limit, assumed stringent).

Access above-numbered studies at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/myncbi/collections/public/14ypnc_ww08fq-XWFnLXO9R5a/ (do not change display mode, or study numbers will change)

The other Amitrole studies:

Chao JI, Yang JL 2001. Alteration of cadmium-induced mutational spectrum by catalase depletion in Chinese hamster ovary-K1 cells. *Mutat Res* 15 498:7-18.

Fregly MJ 1968. Effect of aminotriazole on thyroid function in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol*:13:271-86.

Furukawa A et al. 2010. Oxidatively generated DNA damage induced by 3-amino-5-mercapto-1,2, 4-triazole, a metabolite of carcinogenic amitrole. *Mutation Res*:694:7-12.

Gaines TB, Kimbrough RD, Linder RE 1973. The toxicity of amitrole in the rat. *Toxicology and Applied Pharmacology*:26:118-29.

Hapke HJ. Toxicity of aminotriazol for domestic animals [from German]. Zentralbl Veterinarmed A:469-86 1967.

Innes JRM et al. 1969. Bioassay of Pesticides and Industrial Chemicals for Tumorigenicity in Mice: A Preliminary Note. J Natl Cancer Inst:42:1101-14.

Johnson WD, Becci PJ, & Parent RA (1981) Lifetime feeding study of amitrole in Fischer 344 rats. Waverly, New York, Food and Drug Research Laboratories, Inc. (Unpublished report No. 5651).

Lindauer, W., Salam, N., Sopher, D. The herbicide 3-amino-1,2,4-triazole (amitrol) as teratogen. Environ. Res. 4, 539 (1971).

McGregor DB, Pangrekar J, Rosenkranz HS, Klopman G 1994. A reexamination of the low prevalence of carcinogens in an early carcinogen screen. Regul Toxicol Pharmacol:19:97-105.

Napalkov NP 1962.. Blastomogenic action of 3-amino-1,2,4-triazole [Article in Russian] Gig Tr Prof Zabol:6:48-51.

Patty's Toxicol 5th Ed. 2000. Edited by: Bingham E et al.

Sumi C, Yokoro K, Matsushima R 1985. Inhibition by 3-amino-1H-1,2,4-triazole of hepatic tumorigenesis induced by diethylstilbestrol alone or combined with N-nitrosobutylurea in WF rats. J Natl Cancer Inst:74:1329-34.

Tjälve H 1974. Fetal uptake and embryogenetic effects of aminotriazole in mice. Arch Toxicol 25. XI 33:41-8.

USEPA 1995 Amitole Reregistration Eligibility Document, p.12: <http://epa.gov/oppsrrd1/REDs/0095red.pdf>

USNTP (National Toxicology Program). Amitrole: <http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/roc/twelfth/profiles/Amitrole.pdf>

Fenhexamid (a hydroxy-aniline fungicide)

RMS UK's proposed chronic ADI is 0.2 mg/kg a day, based on a NOAEL of 19 mg/kg d- (LOAEL was 137 mg/kg d-); all unchanged from previous 2001 authorization.

	Peer-reviewed toxicity studies found by PAN EU	Found by APPL?	If 'Yes, How Was It Considered? What else was Considered?	RMS Comment & action taken on literature review	PAN Europe comments
Summary	Only 13 toxicity studies were found by PAN-E; none on chronic mammalian exposure (despite availability to academia for some years).	11% (1/9)	APPL dismissed the one study of ours that they found. "A search of scientific peer-reviewed open literature on fenhexamid & its metabolites within last 10 years revealed 616 references"	"It was concluded from the abstracts of the [open literature] papers that <i>they contained no information which would have an impact on an endpoint</i> or would result in the need to adapt a risk assessment..."	Surprisingly (long-time market) almost no toxicity investigation by academia. The Endocrine Exch. (TEDx) searched other databases, also found none. But APPL failed to find what does exist.
<u>Organ/System</u>					
<u>Reproductive Toxicity</u>				[The reproductive/teratology studies considered showed no effects below 1000 ppm in feed]	Academia data gap.
<u>Endocrine Disruption</u>	2, 4, 6 3	No, No, Yes No		"...submission fenhexamid has been tested in vivo up to very high doses in comprehensive toxicological studies. Without any indication for endocrine mediated effects in these <i>in vivo</i> studies the positive result reported...is considered to have no relevance.."	- <i>In vitro</i> ED (these three at high doses) - <i>In vitro</i> ED at both 10-100 nM (3-30 ug) and at 10 µM (3 mg); open literature. No <i>in vivo</i>: an academia data gap. This is incorrect—the low doses at which ED occurs were not tested;

<u>Genotoxicity</u>				[All <i>in vitro</i> & <i>in vivo</i> results negative.]	Academia Data Gap.
<u>Cancer</u>				In combined chronic tests there were no cancer effects, other effects only at high doses. For the ADI the overall LOAEL was 137 mg/kg d- and NOAEL was 20 mg/kg d-.	Academia Data Gap.
<u>Synergistic Toxicity</u>	(4)	(No)			Response increased when combined with other pure anti-androgens.
<u>Neurotoxicity</u>				no acute tox (no data for develop'l tox)	Academia Data Gap.
<u>Immune Toxicity</u>					Academia Data Gap.
<u>Ecologic Toxicity</u>	1 7 8 10 11 13	- No No No No No	Too new for APPL to have found.		LOAEL 20 µg/L - LOAEL 20 µg/L (oxidative damage) LOAEL 20 µg/L (damaged symbiosis) - LOAEC 10 mg/L

Access above-numbered studies at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/myncbi/collections/public/1j70ZYvObsw8keakGI2fNJuAT/> (do not change display mode, or study numbers will change)

Lambda (λ)-Cyhalothrin (pyrethroid insecticide)

Sweden and Spain RMS proposed chronic exposure ADI is 0.0017 mg/kg a day, based on the same toxicity study from its original authorization on 1-1-2002; but with a new 3-fold safety factor added for developmental neurotoxicity, as the RMS believe is unknown. Cyhalothrin is a mix of four isomers. Gamma (γ)-cyhalothrin--also a pesticide--is the most insecticidal (potent) isomer. This RAR, for lambda (λ, or l)-cyhalothrin, has equal parts of two isomers, including the potent γ-cyhalothrin.

	Peer-reviewed toxicity studies found by PAN EU	Found by APPL?	If 'Yes, How Was It Considered? What else was Considered?	RMS Comment & action taken on literature review	PAN Europe comments
Summary	33 l-cyhalothrin studies with important adverse effects, most at low dose, were found by PAN-Europe.	36% (12/33) Found (<i>not counting new one.</i> <i>Multiple effect ones not double counted noted by (brackets).</i>	100% of these were dismissed by APPL APPL for most endpoints says, e.g.: "...a literature search & evaluation of open sources was conducted by applicant TFL describing influence of l-cyhalothrin on reproductive parameters. Few publications were found during literature search, all...were considered inadequate."		Unlike other APPL, some effort to discover/discuss academic findings... but APPL missed two thirds of the 32 we deemed especially relevant (selected from about 100 published toxicity studies).
<u>Organ/System</u>					
<u>Reproductive Toxicity</u>	3	No	"Based on available relevant data..[is] not.. repro[tox,] ..not embryotox. or teratogenic."	RMS had no judgements to make as all studies mentioned had higher NOAELs than the ADI one.	These hypothetical reasons for excluding academic studies-are never tested. Seminal vessel & sperm toxicity at 0.2 mg/kg d- rats, oral (and no NOAEL found). Even lower than RAR's ADI NOAEL Supports above tox, LOAEL 15.383 mg/kg d-

	<p>26</p> <p>56 developmental</p> <p>60 developmental</p> <p>65, 66 developmental</p>	<p>Yes</p> <p>No</p> <p>Yes</p> <p>Yes, Yes</p>	<p>"...[that] effects [were] caused by co-formulants cannot be excluded."</p> <p>"..effects [may be] caused by co-formulants"</p> <p>"..effects [could be] due to the vehicle"</p>		<p>(no NOAEL found)</p> <p>N/LOAEL(unclear which) 6.3 mg/kg d-</p> <p>LOAEL 63 mg/kg d- (no NOAEL)</p> <p>LOAEL ~5 mg/kg d-</p>
<p><u>Endocrine Disruption</u></p>			<p>"...[<i>in vitro</i> and] not performed according to current validated methods and guidelines for testing of chemicals and thus less reliable.</p> <p>The re-evaluation of existing toxicology studies (submitted) did not show indications of an endocrine effect <i>in vivo</i>. The...reproductive...and thyroid [alterations]...ends up in an inconsistent overall picture and not a pattern suggesting endocrine disruption. Any findings for endocrine activity should have been visible in a clear, consistent and to some extent dose dependent manner, which was clearly not found. The differences between the findings of <i>in vivo</i> and <i>in vitro</i> studies can be explained by differences in metabolism and pharmacokinetics between the both types of studies. In conclusion, the findings of the <i>in vitro</i> studies do not qualify lambda-Cyhalothrin for an endocrine disrupter</p> <p>"..concentrations ...were about two orders of magnitude higher than positive control ... estradiol. ...at th[at, low] concentration,...was about 3 x less effective than estradiol."</p>	<p>"RMS recommends that the potential ... is reconsidered when EU harmonised guidance is established based on the work & final conclusions of the EC work on defining criteria to identify endocrine disrupting substances."</p>	<p>For irrefutable biologic reasons, endocrine disruption does not occur in a linear dose/response (e.g. Laura Vandenberg et al.'s 2013 review). Risk assessors continue to deny the realities of biology. So this APPL's claim of no EDC-ness cannot stand because they disavow the results of low dose tests. Yet the <i>in vitro</i> findings (most found by this Notifier) proves that <i>in vivo</i> low-dose tests (by academia) are needed.</p>

	21, 24, 33, Akhtar et al. '96 <i>(all in vitro)</i> .	Yes, Yes, Yes, No			
Genotoxicity	Fahmy & Abdullah 2001 1 2 48 59 62	No - No No No No	<p>“All studies were performed in accordance with ICI policy for Good Laboratory Practice[]...reinforced with an UDS test and an in vivo mouse micronucleus test. The results were consistently negative and based on these data, it was concluded that lambda-cyhalothrin does not possess any mutagenic or clastogenic properties.”</p> <p>(too new)</p>	<p>“...results were consistently negative.... concluded that lambda-cyhalothrin does not possess any mutagenic or clastogenic properties.”</p> <p>“No genotoxic effects...observed in the standard in vitro test package ...reinforced with additional UDS test and in vivo mouse micronucleus test.”</p>	<p>Why does RMS bother re-arranging the Notifier's phrases? Their conclusion is directly contradicted by published studies which the Notifier failed to find:</p> <p>Cytogenic effects in mice, dose unknown</p> <p>-</p> <p><i>Vivo</i> LOAEL 6.23 mg/kg d- no NOAEL</p> <p><i>Vivo</i> NOAEL 0.8 mg, LOAEL 3.06 mg/kg d-</p> <p><i>Vitro</i> LOEC 5 ng/L</p> <p><i>Vitro</i> LOEC 1 ng/L; no NOAEL found.</p>
Cancer	None	-	<p>“The increased...mammary adenocarcinoma [at 10.58 & 50.7 mg/kg d-] developed late in the study with no pre-neoplastic changes (only lesions) and the effects were similar to both the experimental and historical controls.” “At ECCO meeting 7 (1997) it was concluded that the weight of evidence (including the negative genotoxicity data) was that</p>	<p>“No carcinogenic potential.”</p>	<p>A few other pyrethroids are animal carcinogens in open literature studies, so a similar study (including dermal exposure) is needed for cyhalothrin). ...Yet notifier also says these tumor rates were above those in historic controls.</p>

			there was no carcinogenic potential for lambda-cyhalothrin. There are no new data..."		Contrary to both Notifier and RMS, it is genotoxic, including to blood cells.
Synergistic	16 in vitro	No			Liver damage in a mix w/ organo-
<u>Developmental Neurotoxicity (DNT)</u>	<p>8, 9</p> <p>13</p> <p>67</p>	<p>No, No</p> <p>No</p> <p>Yes</p>	<p>"...unknown vehicle...effects observed [could be] due to the vehicle."</p>	<p>RMS reviews DNT studies and find there are no relevant ones, so an extra 3-fold safe factor is added to the ADI; presumably instead of ordering a study.</p>	<p>RMS, APPL missed important DNT findings.</p> <p>Both LOAELs 1 mg/kg d-; no NOAEL.</p> <p>NOAEL 0.1 mg/kg d-</p> <p>LOAEL~40 mg/kg (200 ppm in water); no NOAEL found</p>
<u>Other Neurotoxicity</u>	<p>35</p> <p>43</p> <p>52</p> <p>58</p>	<p>No</p> <p>No</p> <p>No</p> <p>No</p>			<p>10 mg/kg d- LOAEL; no NOAEL</p> <p>NOAEL 0.52mg/kg d-; LOAEL 1.32mg/kg d-</p> <p>LOAEL 8 mg/kg d- (no NOAEL found)</p> <p>NOAEL 1 mg/kg d-(LOAEL 3mg/kg d)</p>
<u>Immune Toxicity</u>				<p>"...some <i>in vitro</i> studies from the open literature that [it]...may affect the immune system...However, in the available standard toxicity studies there was no indication of immunotoxicity."</p>	<p>In fact, they are <i>in vivo</i>!</p>

	20	No			4 mg/kg d-LOAEL; NOAEL1 mg/kg d-
	29	No			1 mg/kg d- LOAEL (no NOAEL);
	47	No			1 mg/kg LOAEL, 0.6 mg/kg d-NOAEL
	50	No			LOAEL 0.8 mg/kg, no NOAEL found
	57	No			LOAEL 0.8 mg/kg, no NOAEL found
Oxid. Damage	16	No			<i>In vitro.</i>
Aquatic Toxicity (the majority of ecotox studies.)	17	No			LOEC 0.1 ng/l (and no NOEC found)
	22	Yes	<p>“...nitrite can have toxic effects on aquatic invertebrates as well, even at lower concentrations. However ...indicate that most of this nitrogen should belong to the nitrate fraction, thus leaving nitrite at merely nontoxic concentrations, having no negative influence on the animals used for the tests.”</p>	<p>“No guideline was followed since the test is a non-standard toxicity test. Although the RMS does not consider the effects investigated to be relevant for an endpoint derivation ...the study will be considered as supportive information.”</p>	<p>LOEC 1 ng/l (and no NOEC found). The methods for aquatic invertebrate tests are variable enough that ‘lack of standardization’ is a not a valid criticism. In fact, as Notifier summarized, these were through, precise and transparent experiments, making it a relevant LOEC; supported by similar independently derived NOECs below.</p>
	28	Yes	[but not mentioned.]	[not discussed.]	LOEC 1.05 ng/l (and no NOEC found)
	36	Yes	[No APPL mention found, but we will assume that the RMS discussion resulted from APPL’s noticing it].	<p>“No guideline was reported to be followed but the study generally seems to follow OECD 235, Chironomus sp., Acute</p>	LOEC acute 1.4 ng/l (no NOEC found)

	44	Yes	<p>“The animals...were collected in the wild. ...it is known that parasitism can significantly alter their drift behaviour (especially of Gammarus). ...It is not stated ... whether the test animals have been investigated for parasitism nor have the inherent drift rates been stated. ...potential parasitism might account for at least a part of the increase of drift behaviour when it comes to quantification.”</p>	<p>Immobilisation Test and EPA OPPTS 850.1735 ... The test dilution water was taken from different ponds and it is unclear if these were tested for chemical residues prior to test. In addition, the study was conducted on a formulation not representative of the formulations subject for renewal. Due to uncertainties in test conditions, the RMS does not think an endpoint useful for risk assessment can be derived from the study. ... This study will be considered as supportive information.”</p> <p>“...The study is not considered valid for the derivation of an endpoint useful for risk assessment due to potential parasitism and study being conducted on a non-representative formulation.”</p>	<p>LOEC 1 ng/l (no NOEC found)</p> <p>0.3 µg/L & 1.1 µg/L</p>
	Parthasarathy & Joseph 2011	No			

Access below-numbered studies at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/myncbi/collections/public/1hUpepCT87doXLcNQG-dvAjA3/> (don't change display mode, or study numbers will change)

The other 1-Cyhalothrin studies:

Akhtar N, Kayani SA, Ahmad MM, Shahab M. Insecticide-induced changes in secretory activity of the thyroid gland in rats. J. Appl. Toxicol. 1996;16:397-400.

Fahmy MA and Abdulla EF 2001. Cytogenetic effects induced by the natural pyrethrins and the synthetic lambda cyhalothrin in mice in vivo. Cytologia 66:139-49.

Parthasarathy R, Joseph J 2011. Study on the changes in the levels of membrane-bound ATPases activity and some mineral status in cyhalothrin-induced hepatotoxicity in fresh water tilapia (*Oreochromis Mossambicus*). African J Environ Sci & Technol. 5:98-103.

Thiabendazole (a post-harvest fungicide)

Also long-approved for veterinary anti-helminthic (worms). RMS Spain and Netherlands say: “For the previous submission the ADI value was established based on the two year rat study with the safety factor of 100. This data was supported by human data and would result in the same ADI when using a NOAEL of 3mg/kg/day and a safety factor of 25 (because only males investigated). Thus, ADI established was 0.1 mg/kg b.w/day.”

	Peer-reviewed toxicity studies found by PAN EU	Found by APPL?	If 'Yes, How Considered? What else was Considered?	RMS Comment & action taken on literature review	PAN Europe comments
Summary	65 studies by academia with important adverse effects (some at low dose)	APPL found: 2% (1/65) <i>Multiple effect studies not double counted).</i>	100% (one found in list of studies but not discussed).	Co-RMS Spain and by implication the APPL, make the novel claim that the new <i>mandate</i> to perform a literature search is voluntary, relying on EFSA Guidance. No other RAR we have seen so argues.	With over a hundred published original toxicity findings (from which we selected 65 as especially relevant), APPL had a treasure of data to find.
<u>Organ/System</u>					
<u>Reproductive Toxicity</u>	<i>In vitro</i> : 41. <i>In vivo</i> : 37, 49. Three neg. findings: 17, 38, 43 (two by Merck company). Teratogenicity: 64, 60, 61 , 56, 53, 54, 58, 59, 55. And 47, the only	N N, N N, N, N N, N, N, N, N, N, N, N, N, N		“...In rabbits a very slight increase in the incidence of hydrocephaly was found at toxic doses... However, this finding could not be reproduced in a subsequent study in this species. Therefore, thiabendazole is not considered to adversely affect development at non-materno-toxic dose levels in rabbits. In...the mouse, thiabendazole showed maternal toxicity, not teratogenicity effects, at 100 and 200 mg/kg/d (decreased bodyweight gain and food consumption). NOEL for maternal and developmental toxicity of thiabendazole in the mouse was 25 mg/kg/d. ...no developmental anomalies associated with oral [anti-	This typical result of regulatory developmental toxicity is at odds with the extensive findings by financially disinterested academics, incl. 61 which falsifies the claimed LOAEL with a 26,4 mg/kg d-LOAEL (no NOAEL found) #46: teratogen at a <i>single</i> 1 g/kg

	neg. one, is just <i>in vitro</i> .	N		helminthic] treatment.”	dose.
<u>Endocrine Disruption</u>	<i>In vitro</i> : 7, 11	N, N		Co-RMS cite #36 in calling for Notifier to perform more study of possible endocrine toxicity.	
<u>Genotoxicity</u>	9, 36, 13, 33, 10, 12, 2 (one neg. finding: 6). <i>In vivo</i> : 21 Aneuploidy (extra chromosomes) 3, 26, 40, 30, 29, 23, 28, 8, (41), 19, 39	N,N,N,N,N,N,N,N N N N,N,N,N,N,N,N,N,(N),N, Yes.	65: Listed, no discussion.	“All of these new [RAR]...studies were negative and add to the weight of evidence that thiabendazole is not genotoxic. ” “...shown to produce non- disjunction and aneuploidy in fungi and mammalian cells. These ...are about an order of magnitude above ...toxic dose levels <i>in vivo</i> and so are not achievable in the whole animal. ...supported by ...uniformly negative ... <i>in vivo</i> in rats and mice at toxic dose levels.”	Many academic labs falsified RAR’s claim; APPL never found one! LOAEL 200 mg/kg d- “in var. organs” Contradicting this assessment are two <i>in vivo</i> (# 27 & 39). #65 is listed, not discussed. #3: 0.5 µg/ml.
<u>Cancer</u>	57, (49). Also, hyperplasia (preceeds cancer) at high dose: 14, 16, 20, 25, 32, 44.	N, (N) N,N,N,N,N,N,N		“...transient decrease in thyroid hormone results in increases in thyroid stimulating hormone (TSH) ...a growth promoting effect on the thyroid and increase the incidence of benign thyroid tumors in this species. This mechanism does not occur in humans and, therefore, these findings are not	This assessment is somewhat contradicted by the missed results from academia.

				<p>considered relevant.</p> <p>...In other completed study in rat doses > 90 mg/kg/day resulted in significant decreases in thyroid hormone and increases in TSH and thyroid follicular cell hyperplasia which were completely reversible following cessation of treatment. These findings indicate that thiabendazole affects the thyroid in rats indirectly by increasing the clearance of thyroid hormone. NOEL for effects on thyroid hormone and thyroid tumour incidence of 10 mg/kg/day has been clearly established.”</p>	
<u>Kidney, Bladder & Liver Toxicity</u>	1, 48, 45, 24, 45, 52, (14, 16, 20, 25, 32, 44).	N,N,N,N,N,N, (N,N,N,N,N,N).			Clearly (!) it causes reactive damage when metabolized & cleared from liver, kidneys and bladder – all missed!
<u>Neurotoxicity</u>				“...The [semi-chronic neurotoxicity] NOAEL was established in 750 ppm (95 mg/kg/day, (m) and 108 mg/kg/day (f) based on decreases in absolute and relative bodyweights and decreases in food consumption seen at 1500 ppm.”	No chronic neurotoxicity (including developmental) study done by APPL (in addition to a data gap by academia).
<u>Immune Toxicity</u>	4, 62.	N, N		“...A 28-Day Dietary Immuno-toxicity Study in Mice was carried out ... to support the review...in the US. ...data indicates a depression of antibody response in mice administered ...1027.0 mg/kg bw/day with a NOEL for the ...humoral immune response...of 205.6 mg/kg bw/day.”	#62: a human case study. #4: In frogs (vertebrates), it induced strong immune reactions for all exposure periods at low concentration of 0.7 µg/L.
<u>Aquatic/Ecologic Toxicity</u>	(4, 16). 63	N		“...note[] that Thiabendazole has been used safely in breeding sheep, horses, goats, and cattle as an anthelmintic for many years with no developmental anomalies associated with oral treatment.”	#40: Dead cattle after high dose anthelmintic (i.e. worm cure) contradict that.

--	--	--	--	--	--

Access above-numbered studies at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/myncbi/collections/public/1LS4P8zcofUhVm_R--JAB2QE/ (do not change display mode, or study numbers will change)

Esfenvarelate (Pyrethroid insecticide)

RMS UK and Portugal say Esfenvarelate's proposed ADI of 0.0175 mg/kg d-, based on an *acute* neurotoxicity rat study (unusual in regulatory toxicology based on dose-ranging, none of the sub-chronic or chronic exposure doses showed toxicity at lower doses); this is slightly lower than the previous DAR.

Note: This RAR makes irregular and unclear use of read-across to studies on its parent molecule, fenvalerate ('fen'), a long-time authorized pyrethroid insecticide—over time its most potent isomer, esfenvalerate (esfen), was able to be purified and then authorized for use). *Academia's published literature on fen is large and shows great potency*, and it can be assumed (though uncertain) that some fen toxicity findings are due to its ~20% esfen content. There is a decent academic toxicity literature on esfen, so the uncertainty of read-across is unneeded, but as they overlap so much; we as the APPL did, read-across to fen (though only for the most potent findings).

	Peer-reviewed toxicity studies found by PAN EU	Found by APPL?	If 'Yes, How Considered? What else was Considered?	RMS Comment & action taken on literature review	PAN Europe comments
Summary	We saw 153 published studies of some interest (including many on fen toxicity); ~50 show notable lo-dose toxicity of <u>esfen</u> .	1 of c. 130 found...	...and it was not discussed.	RMS seems to have made no change to APPL Sumitomo Europe's conclusions!	Once again an APPL fails to meet the mandate; this time ignoring a huge trove of toxicity findings.
<u>ORGAN/SYSTEM:</u>					
<u>Reproductive Toxicity</u>	13: read-across: Just 0.1875 mg/kg d- <u>fen</u> . 48 " - ": 64 umol/L <u>fen</u> M reprotox rat. 84, 8: Reprotox to fish: Fen lo-dose <i>vivo</i> , <i>vitro</i>	No No No, No		"No reproductive/developmental toxicity observed".	One esfen & two read-across from fen (supported by 2 unlisted occupational fen expos sperm damage) indicate RAR wrong.
<u>Endocrine Disruption</u>	Pine et al. '08: Suppresses diurnal LH rise, Delays puberty in F rats.	No		Not tested.	Several fen read-across ones not found; the one esfen EDC finding ignored.
<u>Synergistic Toxicity</u>	10, 21, 38, 52, 57, 74.	None		Not tested.	Surprising number of synergistic toxicity

					findings—most ecotox.
<u>Genotoxicity</u>	Read-across <u>fen</u> : 16, 86, 126, 127, 130, 131 .	None		“No genotoxicity elicited”.	Again, read-across hints that RAR is wrong.
<u>Cancer</u>	Promotion of cancer <i>in vitro</i> : 111 Read-across to <u>fen</u> : 150.	Yes No	Not discussed.	“No indications of cancer”: “Elevation of cancers by <u>Fen</u> (read-across) were not caused by the exposure, according to independent experts”.	The single study of ours APPL found (not discussed) is (unusually) by APPL=so their claim of no carcinogenicity is contradicted by their own work!! (albeit <i>in vitro</i>). This may be the un-named read-across study where the RAR says fen was not the cause.
<u>Kidney, Bladder & Liver Toxicity</u>	Read-across to <u>fen</u> : liver tox at 0.75 – 3.0 mmol/kg d-: 95.			No chronic toxicity to any organs in any of the tests—only high-dose decrease body wt.	
<u>Neurotoxicity</u>	31: 0.0625 ug/L, neurotox fish. 42: 0.01 ug/L immune, neurotox in fish 43: Mech. of developmental neurotox. 54 : Rat neurotox.	No No No No		RMS concur with APPL that acute neurotox at 1.75 mg/kg d- is most reliable NOAEL for ADI.	Fish only vertebrates, but very low dose neurotox (& other) confirms: NOAEL 0.45 mg/kg d-, falsifying LOAEL.
<u>Immune Toxicity</u>	(42)			Not tested.	
<u>Aquatic/Ecologic Toxicity</u>	1, 5, 7, 9, (10), 14, (21), 23 (Fen but low-dose), (31), 36, (38), 39, 40, 41, (42), 44, 47, (52), 56, (57), 75, (78), 83, (84), 91, 92 (ind study!), 102, 104, 126. Persists in	\ None /			As for all pyrethroids, a large number of aquatic toxicity studies all showing very low dose (most at ng/L) toxicities -- all ignored!

	environment: 71.	No			

Access above-numbered studies at http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/myncbi/collections/public/14ypne_wwo8eq-X4EIIIJeykh/ (do not change display mode, or study number changes).

The other Esvenvarelata study:

Pine MD, Hiney JK, Dearth RK, Bratton GR, Dees WL 2006. IGF-1 administration to prepubertal female rats can overcome delayed puberty caused by maternal Pb exposure. *Reprod Toxicol*:21:104-9.

Glyphosate (Herbicide)

Rapporteur Member States (RMS) DE and SK have released a draft revised assessment report (RAR) for Glyphosate re-authorization in the EU. The open peer-reviewed literature must now be taken into account (EU Regulation 1007/2009). Glyphosate's alleged draft safe chronic exposure dose, the ADI, remains at 0.5 mg/kg d-. **Note on formulations:** Glyphosate is the world's most utilized herbicide (including demand spurred by glyphosate-tolerant crops), and as the surfactants in its various formulations (including "RoundUp") are quite toxic--academics have *~four times as many toxicity findings of the applied product as they have for active substance glyphosate*. Nevertheless we identified many published findings of glyphosate toxicity to check if APPL had found these, as required. Frequently APPLs imply that toxicities found for formulations are due to the surfactant...but **never determine if that is so!** We do include a small handful of interesting (low dose or cancer) *formulation* findings, as these should prompt further studies to see if glyphosate is responsible for such serious effects--note that the RAR also discusses studies that tested only formulation.

	Peer-reviewed toxicity studies found by PAN EU	Found by APPL?	If Yes , how considered? What else Considered?	RMS Comment & action taken on literature review	PAN Europe comments
Summary	Of 243 toxicity studies we initially flagged, we found 146 glyphosate toxicity findings (~10 of our 146 studies are not listed in RAR's tables of published literature, but are discussed).	52% Found* (76 of 146); but just 31% discussed. Some 'N' may have been ID'd by APPL in prev. RARs.			Just 31% (31 of 76) of our studies that were found were discussed, less than for other RARs.

ORGAN/SYSTEM:					
<u>Teratogenicity</u>	93, (169).	Y	"...highly artific[i]al routes of exposure [&] excessive doses. Craniofacial malformations weren't noted in [APPL's] developmental studies in rats or rabbits"		93: teratogen to chicken & frog embryos @ 1/5000 dilution. Their publ. response to such criticism is not in RAR. In brief, they and a review (Antoniou et al 2012) explain the dose route & level relevance. That it is teratog. In 3 species in two academic studies using sensitive methods; plus very similar results using RUp, argue it is APPL's insensitive tests that give false negative results.
<u>Reproductive / developmental Toxicity</u>	25 rat, 76 rat, (93),106, 151, 219 <i>Vitro</i> : 74, 213	N, Y, Y, Y, Y, N, Y	Never discussed: 151. Heavy criticism: 76 & 106(RUp):.	76, 106: dosing shorter & began after OECD TG calls for. Poor reporting, incl. for litter eff. which can confound ED. Several different results of the two studies "of particular concern".	25: 1/250th LD50. 106: lo dose 5 mg/kg d- but RUp. 76 & 106: authors dose timing designed to catch hypothalamic sex differentiation, whereas 106 used USEPA protocols for ED tests and tested RUp; accounting for the inconsistencies between the two. Both conformed w/ Endoc. Soc recommendations; unlike OECD TG, which may account for the M reprotox ED tox found @ the RAR's alleged NOAEL of 50 mg/kg d-.
<u>Endocrine Disruption</u>	<i>In Vivo</i> : 4, 6, (25), 35, (76), (106), 127, 129, Wikvall '01. <i>In Vitro</i> : 16, (74); 112, 137, 144, 163, Schuster '11. Thongprakaisang et al. '13,	N, N, N, Y, Y, N N, Y, Y, Y, Y N Y	Never discussed: 127, 129. 137: dismissed as "homeostasis". T' 13: Lo dose not discussed.		6: in snail. 106: 5 mg/kg d- of RUp, M reprotox, ED. 16: 0.036 g/L. 74: 1 ppm 137: No, ED gene expression is a flag to investigate. 163: E/T disruption at non-cytotoxic dose. Cell prolif. via ER at 10(-12)M (169 pg), < human body levels
<u>Synergism</u>	(24), (25), (66), (125), (184).				25: reprod, 184: genotox; others: ecotox.
<u>Genotoxicity</u>	<i>In Vivo</i> : 60 lo dose fish, 113 rats, 124,(151), Prasad et al'09	N, Y, Y, Y N,N,Y,Y,N,Y,Y,Y,N,Y,	Heavy criticism: 24, 122. Never discussed: Prasad et al.		60: at 18 ug/L 113: 1/250th LD50.

	<i>In Vitro</i> : 3, 39, 42, 47, 52, 61, 64, 68, 72, 103, 115, 117, 122, 132, 149, 155, 156, 170, 184, 207, 213, 214, 215, 222, 223.	Y,Y,Y,Y,Y,Y,N,Y,Y, N,N,Y,N,Y.	'09, 68, 103, 132, 149, 155, 156, 184.		122: at 1/10,000 dilution:-gen. population body level.
Cancer	<i>In Vivo</i> : 100 225 De Roos et al. '05 Hardell et al. '02	Y Y Y Y	<p>RoundUp used. A biochemical response, not toxicity. Results variable so no cancer significance.</p> <p>Brief discussion but cancer part of the study not mentioned.</p> <p>Industry's published letter is described.</p> <p>Association based on small numbers; unquantified exposure, uncontrolled co-variables, and unconfirmed in the multivariate regression.</p> <p>101: not discussed</p>	RMS and APPLs dismiss many APPL findings of salivary gland toxicity as "adaptive", and highlight inconsistent APPL findings.	<p>100: Abstract indicates glyphosate tested (unusual if scientists would misname it). It says the protein expression measured is very significant to cancer.</p> <p>225: The US NTP finds salivary gland lesions after high dose glyphosate just a year after US EPA classes glyphosate as 'probably not carcinogenic'.</p> <p>This prospective study's authors' very specific co-published rebuttal is not even mentioned!</p> <p>In fact a meta-study (515 cases, 1141 controls) with validated exposure estimates (always proven to be accurate enough) and some co-variables controlled</p> <p><u>More important</u>, APPL's own studies found high dose lymphomas at elevated rate if studies using same CD1 mouse strain were summed; supporting the same finding in Swiss albino mice. In support are 3 (here uncited) case-control lymphoma associations (prompting de Roos et al. association with other immune cancer) and Hardell's meta lymphoma finding. In sum, converging lines of evidence coherently if incompletely point to a <i>lymphoma</i> risk.</p>

	<i>In Vitro</i> : (52), (64), 69, (72), 101, (Thongprakaisang '13).	Y, Y			
Metabolic Toxicity	<i>In Vivo</i> : 11, (97), 167, 177, 239, 242, Hietanen et al. '83. <i>In Vitro</i> : (170), 241, Herrmann&Weaver'99, Zhao et al. '98	N, Y, Y, N, N, N N, Y, N	167: "...due to dehydration or diet?" 177: ""toxicity due to surfactant"		97: fish liver tox, "envirn'ly realistic dose". 177: 4.87 mg/kg d- but RU: liver tox. APPL has no proof of claim result is due to surfactant.
Neurotoxicity	<i>In Vivo</i> : 43, 79, 200. <i>In Vitro</i> : 28, 198.	N, Y, Y N, Y	Not discussed: 79, 198. 200: "...due to dehydration or diet?" &: "unrealistic high doses"(!).		200: <i>Developmental</i> neurotox (dose unstated in abstract).
Oxidative Damage	41, 81, 212 (bleeding), 235 (dermatologic)	N, Y, N, N	81: not discussed.		41: 0.7 mg/L in water (c. 0.2 mg/kg d-): anti-oxidant enzyme disturbances in rats.
Immune Toxicity	<i>In Vivo</i> : (127), (129). <i>In Vitro</i> : 29, 37, 190, (207).	Y, Y, Y	29 & 37: heavily criticized. 190: not discussed.		
Aquatic/Ecologic Toxicity	<u>Lo-dose</u> : 18, 24, 36, 38, 56, 87, 97, 125, 131, 143, 150, 176, 196. <u>Other</u> : 12, 15, 19 & 44, 30, 31, 32, 54, 57, 65, 66, 75, 84, 89, 90, 91, 95, 98, 99, 105, 109, 111, 114, 116, 118, 119, 120, 121, 130, 134, 138, 139, 140, 146, 154, 161, 165, 169, 171, 180, 191, 203, 205, 206, 210, 216, 217, 227, 229, 230, 234, 236;	N,N,N,N,N, Y,Y,Y, Y,N, Y, Y,Y N,N,N,N,N,N,N,N,N, N,N,Y,Y,Y,Y,N,N,Y,N ,Y,Y,Y,N,Y,Y,N,N,Y,Y ,Y,Y,Y,Y,Y,N,Y,Y,Y,N ,N,Y,N,N,Y,N,N,N,N, N,N,N,N	Never discussed: 125, 176, 196. Never discussed: 75, 91, 109, 111, 114, 118, 121, 130, 134, 165, 169, 191, 206.		36: 0.05 mg/L aq. ecotox (D. magna) 125: Aq. ecotox at 2 ppb.

	<i>Vitro</i> : (28), 240.	N			
<u>Exposure, PBPK</u>	166, 110; 221.	N, Y; N			
<u>Unknown Effect</u>	Feinchemie Schwebda, AG	N			In '98 DAR: chronic NOAEL 5 mg/kg d- (LOAEL unknown).

Access above-numbered studies at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/myncbi/collections/public/1loH85XekdSXuno_Xemk0jK5h/ (do not change display mode, or study numbers change).

The other Glyphosate studies:

De Roos AJ et al. 2005. Cancer incidence among glyphosate-exposed pesticide applicators in the Agricultural Health Study. Environ Health Perspect:113:49-54.

Hardell L, Eriksson M, Nordstrom M 2002. Exposure to pesticides as risk factor for non-Hodgkin's lymphoma and hairy cell leukemia: pooled analysis of two Swedish case-control studies. Leuk Lymphoma:43:1043-9.

Herrmann KM, Weaver LM 1999. The Shikimate Pathway. Annu Rev Plant Physiol Plant Mol Biol:50:473-503.

Hietanen E, Linnainmaa K, Vainio H 1983. Effects of phenoxyherbicides and glyphosate on the hepatic and intestinal biotransformation activities in the rat. Acta Pharmacol Toxicol (Copenh):53:103-12.

Prasad S, Srivastava S, Singh M, Shukla Y 2009. Clastogenic effects of glyphosate in bone marrow cells of swiss albino mice. J Toxicol:2009:308985.

Schuster, I. Cytochromes P450 are essential players in the vitamin D signaling system. Biochim. Biophys. Acta 2011, 1814, 186–99.

Thongprakaisang S1, Thiantanawat A, Rangkadilok N, Suriyo T, Satayavivad J. 2013. Glyphosate induces human breast cancer cells growth via estrogen receptors. Food Chem Toxicol:59:129-36.

Wikvall, K. Cytochrome P450 enzymes in the bioactivation of vitamin D to its hormonal form (review). Int. J. Mol. Med. 2001, 7, 201–9.

Zhao J, Williams CC, Last RL 1998. Induction of Arabidopsis tryptophan pathway enzymes and camalexin by amino acid starvation, oxidative stress, and an abiotic elicitor. The Plant Cell;10:359-370.

