

# Néonicotinoïdes et santé humaine

(Dr Michel NICOLLE Mai 2015)

## Première remarque concernant la documentation sur le sujet

Alors que les pesticides Organo Chlorés, Organo Phosphorés voire les pyréthrinoides sont très documentés en matière de santé humaine (plusieurs centaines de publications), **les néonicotinoïdes pourtant présents sur le marché depuis maintenant 20 ans le sont beaucoup moins**; constat identique si on le compare aux innombrables publications des chercheurs entomologistes sur l'exposition des insectes pollinisateurs .

**Cela repose sur l'opinion couramment admise que s'ils sont très toxiques pour les insectes, pour la biodiversité et du fait de leur contamination et persistance dans l'environnement , ils seraient assez peu menaçants pour l'espèce humaine puisque les récepteurs qu'ils bloquent sont présents en plus grand nombre chez les insectes que chez les organismes à sang chaud donc chez l'homme.**

Aussi, au jour d'aujourd'hui, en matière de santé, les idées les plus répandues et sur lesquelles il semblerait y avoir consensus sont les suivantes :

- **une toxicité neurologique** (touchant principalement le cervelet) de l'acetamipride et de l'imidaclopride chez les mammifères, toxicité liée à l'inhibition des récepteurs nicotiques du neurotransmetteur qu'est l'acetylcholine, donnant donc des effets de même nature que ceux du tabac; ont aussi été décrites des anomalies morphologiques du développement cérébral et des troubles du comportement tout ceci chez l'animal ; cela a conduit l'EFSA en 2013 à émettre un avis , dans lequel elle souligne les limites de l'étude, demande une méthodologie plus robuste mais reconnaît le danger neurodéveloppemental des deux néonicotinoïdes et propose une nouvelle DJA pour l'acetamipride de 0,025mg/kg de pc/j
- une **perturbation endocrinienne** chez les mammifères et l'oiseau touchant principalement la thyroïde en particulier pour l'imidaclopride ; l'Agence canadienne ARLA considère trois néonicotinoïdes la clothiadinine , l'acétamipride, le thiametoxam comme des perturbateurs endocriniens ,
- **une génotoxicité et cytotoxicité cette fois -ci humaines** des thiaclopride, clothiadinine, imidaclopride de manière dose dépendante ouvrant la voie à la cancérogenèse et à la mutagenèse (Caldron Segura 2012)

**Ainsi l'EPA américaine souligne t'elle la carcinogénicité du thiaclopride** dans son avis du 26 septembre 2003 , substance qui depuis est classée en juillet 2013 comme cancérigène C2 par la DG SANCO de la Commission Européenne, l'Anses donnant le même avis en 2013 cette substance étant susceptible de provoquer le cancer mais avec un risque acceptable en respectant les conditions d'emploi.

**Que ce soit la neurotoxicité, l'atteinte endocrinienne ou la génotoxicité elles sont décrites comme faibles, ceci débouchant principalement sur des mesures de gestion du risque pour les opérateurs(cf position de l'Anses).**

Ce faible nombre de publications, rejoindrait-il le point de vue de D GEE (directeur de

l'agence européenne de l'environnement) sur la nature des publications et leur évolution-répartition en fonction des sujets : beaucoup plus nombreuses quand il y a des sujets de certitude de danger avec une croissance en parallèle de leur nombre plus le degré de certitude augmente c'est à dire très nombreuses pour les insectes mais peu fréquentes pour l'homme chez qui il n'y a pas certitude de danger ;

De manière générale, il faut un temps assez long pour que le danger soit repéré et quand son degré de certitude augmente, alors, le nombre de publications explose ; en la matière, les exemples des organo-chlorés, du BPA et de la toxicité des néonicotinoïdes sur les abeilles sont parlants ;

**Cela voudrait-il dire que ce sujet ne présente aucun intérêt, voire que les NN ne présentent aucun risque et que c'est pure perte de temps ou de carrière que de s'y arrêter ?**

**le dernier avis (opinion scientifique ) de l'EFSA de février 2014 sur la neurotoxicité de l'imidaclopride et de l'acetamipride me servira de point de repère par rapport à l'avancement de la science ces 18 derniers mois .**

Dans cet avis il y a 109 références bibliographiques dont seulement 15 sur des modèles mammifères (12 animaux et 3 humains): c'est à dire 3 % des publications concernent l'homme et elles décrivent **SEULEMENT des accidents d'intoxication aiguë** (ce qui présente certes un intérêt pour connaître les organes cibles mais très peu pour connaître **les risques liés à l'exposition chronique à de faibles doses sujet qui nous intéresse au premier chef, nous les praticiens** ).

Cela rejoint l'opinion émise par une des auteurs de l'expertise de l'Inserm, le Pr Van Maele, le 8 avril dernier à l'assemblée nationale :« **en matière de NN les seules données actuellement disponibles chez l'homme concernent des intoxications aiguës, cad des empoisonnements** » .

Si l'on s'arrête aux bibliographies accompagnant ces articles ou avis antérieurs , l'évolution récente des publications semble nous conduire vers une plus grande fréquence des études sur l'homme, que ce soit in vitro ou in vivo et sur des thèmes beaucoup plus subtiles que les intoxications aiguës quasi seul sujet exploré chez l'homme jusque là;

Un an plus tard en avril 2015, on recense 10 publications nouvelles sur santé et néonicotinoïdes dont 3 qui concernent l'homme 2 sur les effets cocktail substance active et adjuvants, 1 sur le biomonitoring, 1 sur les effets cyto toxiques, mais aussi 1 sur alimentation et 2 chez les animaux sur des sujets liés à la perturbation endocrinienne et la cytotoxicité

- effets cocktail substance active et adjuvants (Mesnage 2013, publication complétée par celle de par Bhaskar 2014 sur les effets cocktails de substances actives cette fois chez la souris, Sekeroglu 2014)),

- biomonitoring (Ueyama 2015),

- effets cyto toxiques ( Kocaman 2014)

et une sur alimentation et néonicotinoïdes (Chen 2014)

et chez les animaux, 2 sur des sujets abordés touchant à la perturbation endocrinienne

- Sekeroglu 2014 thiacloprid et thyroïde

- Pandey 2015 imidacloprid et thyroïde

**A première vue on constate l'intérêt pour des sujets de recherche jusque là peu étudiés, : effet cocktail , alimentation, biomonitoring, perturbation endocrinienne,**

<b>je résumerais les conclusions de ces 8 publications :</b>
--

**1) Biomonitoring permettant l'évaluation de l'exposition**

***Si des méthodes ont déjà été proposées pour évaluer le niveau de contamination de l'eau, des aliments, des sols, il en existe extrêmement peu pour l'exposition humaine (une seule publication en 2001)***

*Les auteurs japonais (Ueyama janvier 2015) ont développé une méthode sensible et fiable pour doser l'élimination dans les urines des néonicotinoïdes et envisagent d'appliquer cette technique comme biomonitoring à l'ensemble de la population et non plus seulement aux opérateurs. Dans les échantillons, les auteurs ont retrouvé des traces de néonicotinoïdes au dessus de la limite de détection chez 90 % des sujets en ce qui concerne l'imidaclopride, le thiamethoxam, la clothianidine, et chez plus de 50 % des sujets pour l'acetamipride ; il s'agit bien de limites de détection, par définition TRES inférieures aux DJA ; la difficulté était d'éliminer les apports de métabolites par voie alimentaire et d'offrir une méthode **applicable à l'évaluation de l'exposition des sujets que ce soit à titre professionnel ou environnemental** (c'est à dire à des niveaux d'exposition de type environnemental, éventuellement faible)*

***La deuxième (Taira 2014) vise toujours l'homme et l'excrétion des métabolites ; elle concerne l'élimination urinaire de 3 NN (ACE, IMI, CLO) et de leurs 13 métabolites en ne retenant qu'un seul métabolite significatif par substance active comme biomarqueur, pour rendre la méthode de dépistage plus rapide et plus simple. Les biomarqueurs urinaires seraient pour l'Acetamiprid le N desmethyl-acetamiprid pour la Clothiadinine N desmethyl-clothiadinine pour l'Imidaclopride le 5OH imidaclopride***

***La dernière (Chichiro Sugiyama 2015) expose une méthode de mesure de l'expression de la protéine Glu R2 (la GluR2 étant une sous unité des récepteurs AMPA) comme marqueur de vulnérabilité neuronale ; Ainsi le NN Nitenpyram entraînerait-il une baisse de l'expression de la GluR2 ce qui entraînerait une augmentation significative de la susceptibilité neuronale au glutamate***

## **2) Effets cytotoxiques**

***Kocaman (juin 2014) a évalué l'effet cytotoxique du thiacloprid sur des lymphocytes humains in vitro en analysant les aberrations chromosomiques, les échanges de segments entre les chromatides sœur d'un chromosome, la baisse des multiplications cellulaires, des divisions du noyau, et l'apparition de micro-noyaux générés sous l'effet d'un toxique lors de la division cellulaire ; tous ces effets cytotoxiques sont présents quelque soit la concentration du thiacloprid (de 75 à 300 µg/l).***

*Cela renforce la classification du thiacloprid en C2*

***Une étude de Sauer en 2014, sur un modèle animal, a mis en évidence l'inhibition par l'imidaclopride d'une enzyme hépatique (la delta amino-levulinate-deshydratase) conduisant à l'accumulation intracorporelle de la delta ALA, qui est un neuro-toxique ce qui pourrait expliquer les effets neurologiques qui ont été décrits en premier. (la même inhibition enzymatique se retrouve dans le saturnisme)***

## **3) effets perturbateurs endocriniens**

***Les 2 publications concernent des modèles animaux in vivo.***

***- l'exposition d'une espèce d'oiseau (le bengali rouge) dans son premier âge à l'imidaclopride provoque une baisse conjointe de l'hormone thyroïdienne T4 et de la TSH hypophysaire, sans doute par altération du mécanisme de feed back. Les oiseaux sont comme les mammifères des espèces à sang chaud ; cela renforce plusieurs études désignant la thyroïde comme cible de***

*l'imidaclopride.*

*- dans la deuxième publication, l'exposition du rat au thiacloprid 22,5mg/kg provoque une chute du taux circulant des hormones thyroïdiennes T3 et T4.*

*( Kim en 2013 avait de son côté, dans une étude antérieure en 2013, mis en évidence l'action de l'imidaclopride qui induit une insulino résistance par réduction de la phosphorylation d'une protéine kinase B dans le foie, les adipocytes et le muscle dans des cellules humaines et murines)*

*Donc 2 molécules différentes et un effet voisin qui interroge...*

*constat d'autant plus intéressant qu'une 3ème étude celle de Bhaskar en 2014 montre que la fixation du groupement imidazole de l'imidaclopride s'effectue sur les récepteurs de l'hormone thyroïdienne ; ainsi, la thyroïde semblerait bien être une cible des néonicotinoïdes. Et l'effet endocrinien est direct.*

#### **4) Effets cocktails : trois études**

*L'étude (Sekeroglu 2013) qui met en évidence l'action perturbatrice endocrinienne du thiacloprid sur la thyroïde montre selon ses auteurs que les effets de l'association thiaclopride et deltaméthrine (qui est un pyréthrianoïde) est de nature synergique sur la thyroïde, ce qui témoigne d'un effet cocktail entre ces 2 substances actives.*

*L'autre étude – seule française parmi toute les études citées Mesnage 2013- concerne plusieurs pesticides dont deux néonicotinoïdes (l'imidaclopride et l'acétamipride) ; elle montre que la toxicité cellulaire sur des cellules humaines, ce qui est important, des formulations commerciales associant la substance active avec ses adjuvants, est 10, 100, 1000 fois plus grande que celle de la substance active seule.*

*Mesnage précise dans son étude qu'un des adjuvants de la préparation commerciale de l'imidaclopride est le N méthyl 2 pyrrolidone et que cet adjuvant est toxique pour le développement, le squelette et entraîne une baisse du poids de naissance (Saillenfait 2002)*

*Une étude sur la souris (Bhaskar en 2014) montre l'effet synergique de l'imidaclopride et du mancozèbe (qui est un carbamate) sur la thyroïde.*

#### **5) Alimentation**

*Une étude américaine et néozélandaise montre que la totalité des fruits et légumes et 90 % des échantillons de miel sont contaminés par les néonicotinoïdes ; vu cette présence généralisée, et vu les effets potentiels sur la santé des mammifères, les auteurs plaident pour une meilleure évaluation de l'exposition humaine aux néonicotinoïdes via les apports alimentaires*

*Ceci nous conduit à affirmer qu'on ne peut dissocier de manière générale l'impact sur l'environnement tel que décrit par les entomologistes d'un effet sur l'homme du fait de la pollution des milieux, de la chute de la biodiversité et en particulier des insectes et l'imprégnation de la nourriture en est l'exemple le plus concret, qui conduit à la contamination humaine comme documenté par les études de biomonitoring*

#### **6) Neo-CPS : Neo-Conventional Produce Syndrome : syndrome lié à des produits nouvellement autorisés ;**

*l'article-revue de Taira de 2014 est extrêmement intéressant pour plusieurs raisons*

*- le Japon est un grand utilisateur de NN*

*- les épandages se font de manière aérienne*

*- les recherches-publications japonaises sont beaucoup plus nombreuses que dans le reste du monde*

*- les LMR pour les NN sont beaucoup plus élevées que dans le reste du monde en particulier*

*pour le thé dont les japonais sont de grands consommateurs*

*L'auteur a réuni deux séries de personnes exposées (n=150) soit après plusieurs épandages aériens, soit après consommation abusive de légumes et fruits contaminés (n=102) ; c'est une première étude épidémiologique avec ses limites, certes, mais quand même première étude sur la santé humaine.*

*L'auteur énumère les symptômes neurologiques, cardio-vasculaires, généraux, musculaires, ophtalmiques et montre aussi que ces symptômes disparaissent rapidement après éloignement ou arrêt de la source d'exposition. Il propose un biomarqueur urinaire l'acide 6 chloro-nicotinique et précise que les taux maximum urinaires se situent entre le 2 et 20ème jours.*

*Il ne semble pas que cette étude soit publiée dans une revue à comité de lecture, les aspects statistiques, les cas témoins et la possible interférence avec d'autres sources d'exposition rendent cette étude faible, toutefois la liste des symptômes, leur mise en corrélation avec des taux urinaires, le centrage sur la possible toxicité du sous groupe des 4 chloropyridinyl néonicotinoïdes (avec la présence d'un ion Cl qui les rapproche un peu des organo-chlorés) sur les 7 néonicotinoïdes, la définition d'un biomarqueur sont des points forts qui ne peuvent être balayés d'un revers de la main.*

**Nous souhaitons**

- que des études de biomonitoring puissent être conduites comme décrit ci dessus, ainsi que des études épidémiologiques en y incluant des biomarqueurs spécifiques d'exposition, voire d'effet (nn et thyroïde par ex)
- que les évaluations avant mise sur le marché concernent les cocktails mais aussi les préparations donc les effets synergiques des adjuvants
- que l'évaluation du thiacloprid, classé C2, dont les effets potentiellement endocriniens commencent à être décrits soit reprise; il en est de même pour l'imidaclopride qui est mis en accusation par diverses études récentes
- que le caractère limité des données en santé humaine ne serve pas de prétexte à une moindre considération des données environnementales
- que soit pris en compte les impacts de la pollution des écosystèmes dans leur ensemble sur la santé humaine

Voir ci dessous, une bibliographie de 43 références sur « néonicotinoïdes et effets sur la santé », dont 15 références ayant trait à des modèles humains

## Bibliographie Santé humaine et néonicotinoides (42 Références dont 12 japonaises)

1 [Abou-Donia MB](#)<sup>1</sup>, [Goldstein LB](#), [Bullman S](#), [Tu T](#), [Khan WA](#), [Dechkovskaia AM](#), [Abdel-Rahman AA](#).

Imidacloprid induces neurobehavioral deficits and increases expression of glial fibrillary acidic protein in the motor cortex and hippocampus in offspring rats following in utero exposure. [J Toxicol Environ Health A](#). 2008;71(2):119-30.

2 [Bal R](#)<sup>1</sup>, [Türk G](#), [Yılmaz Ö](#), [Etem E](#), [Kuloğlu T](#), [Baydaş G](#), [Naziroğlu M](#).

Effects of clothianidin exposure on sperm quality, testicular apoptosis and fatty acid composition in developing male rats. [Cell Biol Toxicol](#). 2012 Jun;28(3):187-200. doi: 10.1007/s10565-012-9215-0. Epub 2012 Mar 21.

3 Bal R insecticideimidacloprid induces morphological and DNA damage through oxidative toxicity on the reproductive organs of developing male rats ; [Cell Biochem Funct](#) 2012;30 ; 492-499

4 [Bal R](#)<sup>1</sup>, [Erdogan S](#), [Theophilidis G](#), [Baydas G](#), [Naziroglu M](#).

Assessing the effects of the neonicotinoid insecticide imidacloprid in the cholinergic synapses of the stellate cells of the mouse cochlear nucleus using whole-cell patch-clamp recording. [Neurotoxicology](#). 2010 Jan;31(1):113-20. doi: 10.1016/j.neuro.2009.10.004. Epub 2009 Oct 22.

5 [Bhaskar R](#)<sup>1</sup>, [Mohanty B](#)<sup>2</sup>

Pesticides in mixture disrupt metabolic regulation: in silico and in vivo analysis of cumulative toxicity of mancozeb and imidacloprid on body weight of mice. [Gen Comp Endocrinol](#). 2014 Sep 1;205:226-34. doi: 10.1016/j.ygcen.2014.02.007. Epub 2014 Feb 14.

6 [Brunet JL](#)<sup>1</sup>, [Maresca M](#), [Fantini J](#), [Belzunces LF](#).

Intestinal absorption of the acetamiprid neonicotinoid by Caco-2 cells: transepithelial transport, cellular uptake and efflux. [J Environ Sci Health B](#). 2008 Mar-Apr;43(3):261-70. doi: 10.1080/03601230701771446.

7 Calderón-Segura M.E., Gómez-Arroyo S., Villalobos-Pietrini R., Martínez-Valenzuela C., Carbajal-López Y., Calderón-Ezquerro M.D.C., Cortés-Eslava J., García-Martínez R., Flores-Ramírez D., Rodríguez-Romero M.I. Evaluation of genotoxic and cytotoxic effects in human peripheral blood lymphocytes exposed in vitro to neonicotinoid insecticides news. [J Toxicol](#). 2012;2012 doi: 10.1155/2012/612647

8 [Chen M](#)<sup>1</sup>, [Tao L](#), [McLean J](#), [Lu C](#).

Quantitative analysis of neonicotinoid insecticide residues in foods: implication for dietary exposures. [J Agric Food Chem](#). 2014 Jul 2;62(26):6082-90. doi: 10.1021/jf501397m. Epub 2014 Jun 23.

9 [de Oliveira IM1](#), [Nunes BV](#), [Barbosa DR](#), [Pallares AM](#), [Faro LR](#)

Effects of the neonicotinoids thiametoxam and clothianidin on in vivo dopamine release in rat striatum. [Toxicol Lett](#). 2010 Feb 15;192(3):294-7. doi: 10.1016/j.toxlet.2009.11.005. Epub 2009 Nov 10.

10 [Dick RA1](#), [Kanne DB](#), [Casida JE](#).

Substrate specificity of rabbit aldehyde oxidase for nitroguanidine and nitromethylene neonicotinoid insecticides. *Chem Res Toxicol*. 2006 Jan;19(1):38-43.

11 Duzguner, V., et Erdogan, S. (2010). Acute oxidant and inflammatory effects of imidacloprid on the mammalian central nervous system and liver in rats. *Pesticide biochemistry and physiology* 97, 13-18.

12 [Ford KA1](#), [Casida JE](#).

Chloropyridinyl neonicotinoid insecticides: diverse molecular substituents contribute to facile metabolism in mice. [Chem Res Toxicol](#). 2006 Jul;19(7):944-51.

13 Green, T., Toghil, A., Lee, R., Waechter, F., Weber, E., et Noakes, J. (2005a). Thiamethoxam induced mouse liver tumors and their relevance to humans. Part 1: mode of action studies in the mouse. *Toxicological Sciences* 86, 36-47.

14 [Gu YH1](#), [Li Y](#), [Huang XF](#), [Zheng JF](#), [Yang J](#), [Diao H](#), [Yuan Y](#), [Xu Y](#), [Liu M](#), [Shi HJ](#), [Xu WP](#)

Reproductive effects of two neonicotinoid insecticides on mouse sperm function and early embryonic development in vitro. [PLoS One](#). 2013 Jul 29;8(7):e70112. doi: 10.1371/journal.pone.0070112. Print 2013

15 [Imamura T1](#), [Yanagawa Y](#), [Nishikawa K](#), [Matsumoto N](#), [Sakamoto T](#).

*Clin Toxicol (Phila)*. 2010 Oct;48(8):851-3. doi: 10.3109/15563650.2010.517207. Two cases of acute poisoning with acetamiprid in humans.

16 [Jones AK1](#), [Sattelle DB](#).

Diversity of insect nicotinic acetylcholine receptor subunits. [Adv Exp Med Biol](#). 2010;683:25-43.

17 [Kim J1](#), [Park Y](#), [Yoon KS](#), [Clark JM](#), [Park Y](#)

Imidacloprid, a neonicotinoid insecticide, induces insulin resistance. [J Toxicol Sci](#). 2013;38(5):655-60.

18 [Kimura-Kuroda J1](#), [Komuta Y](#), [Kuroda Y](#), [Hayashi M](#), [Kawano H](#).

Nicotine-like effects of the neonicotinoid insecticides acetamiprid and imidacloprid on cerebellar neurons from neonatal rats. [PLoS One](#). 2012;7(2):e32432. doi: 10.1371/journal.pone.0032432. Epub 2012 Feb 29.

19 [Kocaman AY1](#), [Topaktaş M.](#)

In vitro evaluation of the genotoxicity of acetamiprid in human peripheral blood lymphocytes. [Environ Mol Mutagen.](#) 2007 Jul;48(6):483-90

20 [Kocaman AY1](#), [Rencüzoğulları E](#), [Topaktaş M.](#)

In vitro investigation of the genotoxic and cytotoxic effects of thiacloprid in cultured human peripheral blood lymphocytes. [Environ Toxicol.](#) 2014 Jun;29(6):631-41. doi: 10.1002/tox.21790. Epub 2012 Jun 22.

21 [Kocaman AY1](#), [Topaktaş M.](#)

Genotoxic effects of a particular mixture of acetamiprid and alpha-cypermethrin on chromosome aberration, sister chromatid exchange, and micronucleus formation in human peripheral blood lymphocytes.

[Environ Toxicol.](#) 2010 Apr;25(2):157-68. doi: 10.1002/tox.20485.

22 [Marín A1](#), [Martínez Vidal JL](#), [Egea Gonzalez FJ](#), [Garrido Frenich A](#), [Glass CR](#), [Sykes M.](#)

Assessment of potential (inhalation and dermal) and actual exposure to acetamiprid by greenhouse applicators using liquid chromatography-tandem mass spectrometry.

[J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.](#) 2004 May 25;804(2):269-75.

23 [Mesnage R1](#), [Defarge N1](#), [Spiroux de Vendômois J2](#), [Séralini GE1](#)

Major pesticides are more toxic to human cells than their declared active principles.

[Biomed Res Int.](#) 2014;2014:179691. doi: 10.1155/2014/179691. Epub 2014 Feb 26.

24 [Fahim Mohamed](#),1,\* [Indika Gawarammana](#),1 [Thomas A. Robertson](#),2 [Michael S. Roberts](#),2 [Chathura Palangasinghe](#),1 [Shukry Zawahir](#),1 [Shaluka Jayamanne](#),3 [Jaganathan Kandasamy](#),4 [Michael Eddleston](#),1,5 [Nick A. Buckley](#),1,6 [Andrew H. Dawson](#),1,7 and [Darren M. Roberts](#)1

Acute Human Self-Poisoning with Imidacloprid Compound: A Neonicotinoid Insecticide

[PLoS ONE.](#) 2009; 4(4): e5127. Published online 2009 Apr 8. doi: [10.1371/journal.pone.0005127](#)

PMCID: PMC2662424

25 [Okamoto M1](#), [Kita T](#), [Okuda H](#), [Tanaka T](#), [Nakashima T](#)

Effects of aging on acute toxicity of nicotine in rats [Pharmacol Toxicol.](#) 1994 Jul;75(1):1-6.

26 [Ozdemir HH1](#), [Kara M2](#), [Yumrutas O3](#), [Uckardes F4](#), [Eraslan E5](#), [Demir CF6](#), [Bal R7](#)

.Determination of the effects on learning and memory performance and related gene expressions of clothianidin in rat models. [Cogn Neurodyn.](#) 2014 Oct;8(5):411-6. doi: 10.1007/s11571-014-9293-1. Epub 2014 May 7.

27 [Pandey SP1](#), [Mohanty B2](#)

The neonicotinoid pesticide imidacloprid and the dithiocarbamate fungicide mancozeb disrupt the



pituitary-thyroid axis of a wildlife bird [Chemosphere](#). 2015 Mar;122:227-34. doi: 10.1016/j.chemosphere.2014.11.061. Epub 2014 Dec 12.

28 [Sastry BV](#)<sup>1</sup>, [Chance MB](#), [Singh G](#), [Horn JL](#), [Janson VE](#)

Distribution and retention of nicotine and its metabolite, cotinine, in the rat as a function of time. [Pharmacology](#). 1995 Feb;50(2):128-36.

29 [Elisa Sauer](#),<sup>1,2</sup> [Angela M. Moro](#),<sup>1,3,4</sup> [Natália Brucker](#),<sup>1,4,5</sup> [Sabrina Nascimento](#),<sup>1,4</sup> [Bruna Gauer](#),<sup>1</sup> [Rafael Fracasso](#),<sup>1,4</sup> [Adriana Gioda](#),<sup>6</sup> [Ruy Beck](#),<sup>7</sup> [José C. F. Moreira](#),<sup>8</sup> [Vera Lucia Eifler-Lima](#),<sup>9</sup> and [Solange Cristina Garcia](#)<sup>1,2,5</sup>,

Liver multinationale Dehydratase Activity is Inhibited by Neonicotinoids and Restored by Antioxidant Agents *Int J Environ Res Public Health*. 2014 Nov; 11(11): 11676–11690.

30 [Sekeroğlu V](#)<sup>1</sup>, [Sekeroğlu ZA](#), [Demirhan E](#).

Effects of commercial formulations of deltamethrin and/or thiacloprid on thyroid hormone levels in rat serum. *Toxicol Ind Health*. 2014 Feb;30(1):40-6. doi: 10.1177/0748233712448114. Epub 2012 Jun 7.

31 [Şekeroğlu V](#)<sup>1</sup>, [Şekeroğlu ZA](#), [Kefelioğlu H](#).

Cytogenetic effects of commercial formulations of deltamethrin and/or thiacloprid on Wistar rat bone marrow cells. *Environ Toxicol*. 2013 Sep;28(9):524-31. doi: 10.1002/tox.20746. Epub 2011 Jul 22.

32 Singh TB, induced acetamiprid toxicity in mice : e review ; *J Drug Metab Toxicol* 3 2012

33 [Swenson TL](#)<sup>1</sup>, [Casida JE](#)

Aldehyde oxidase importance in vivo in xenobiotic metabolism: imidacloprid nitroreduction in mice. *Toxicol Sci*. 2013 May;133(1):22-8. doi: 10.1093/toxsci/kft066. Epub 2013 Mar 5.

34 [Taira K](#)<sup>1</sup>, [Aoyama Y](#), [Kawakami T](#), [Kamata M](#), [Aoi T](#).

[Detection of chloropyridinyl neonicotinoid insecticide metabolite 6-chloronicotinic acid in the urine: six cases with subacute nicotinic symptoms]. *Chudoku Kenkyu*. 2011 Sep;24(3):222-30.

35 [Kumiko Taira](#),<sup>1,\*</sup> [Kazutoshi Fujioka](#),<sup>2</sup> and [Yoshiko Aoyama](#)<sup>3</sup> [Kentaro Q. Sakamoto](#),  
Qualitative Profiling and Quantification of Neonicotinoid Metabolites in Human Urine by Liquid Chromatography Coupled with Mass Spectrometry  
[PLoS One](#). 2014 January 23;

36 Kumiko Taira : Review : Human neonicotinoids exposure in Japan. *Jpn J Clin Ecol* ( Vol.23 N°.1 2014)

37 [Tingle CC1](#), [Rother JA](#), [Dewhurst CF](#), [Lauer S](#), [King WJ](#).

Fipronil: environmental fate, ecotoxicology, and human health concerns *Rev Environ Contam Toxicol*.2003;176:1-66.

38 [Todani M1](#), [Kaneko T](#), [Hayashida H](#), [Kaneda K](#), [Tsuruta R](#), [Kasaoka S](#), [Maekawa T](#).

[Acute poisoning with neonicotinoid insecticide acetamiprid]. *Chudoku Kenkyu*. 2008 Oct;21(4):387-90.

39 [Tomizawa M1](#), [Casida JE](#)

Imidacloprid, thiacloprid, and their imine derivatives up-regulate the alpha 4 beta 2 nicotinic acetylcholine receptor in M10 cells *Toxicol Appl Pharmacol*. 2000 Nov 15;169(1):114-20.

40 [Tomizawa M1](#), [Casida JE](#).

Neonicotinoid insecticide toxicology: mechanisms of selective action.*Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2005;45:247-68.

41 [Tomizawa M](#) [Casida JE](#)

Selective toxicity of neonicotinoids attributable to specificity of insect and mammalian nicotinic receptors. *Annu Rev Entomol*. 2003;48:339-64. Epub 2002 Jun 4.

42 [Ueyama J1](#), [Nomura H](#), [Kondo T](#), [Saito I](#), [Ito Y](#), [Osaka A](#), [Kamijima M](#).  
Biological Monitoring Method for Urinary Neonicotinoid Insecticides Using LC-MS/MS and Its Application to Japanese Adults. *J Occup Health*. 2015 Jan 19;56(6):461-8. doi: 10.1539/joh.14-0077-OA. Epub 2014 Nov 5.

43 [Chihiro Sugiyamaa](#), [Yaichiro Kotakea](#), , , [Masafumi Yamaguchib](#), [Kanae Umedaa](#),  
[Yumi Tsuyamaa](#),[Seigo Sanoha](#), [Katsuhiro Okudaa](#), 1, [Shigeru Ohtaa](#)

Development of a simple measurement method for GluR2 protein expression as an index of neuronal vulnerability *Toxicology Reports* Volume 2, 2015, Pages 450–460

## ETUDES SUR DES MODELES HUMAINS

2004

Marín A1, Martínez Vidal JL, Egea Gonzalez FJ, Garrido Frenich A, Glass CR, Sykes M.

Assessment of potential (inhalation and dermal) and actual exposure to acetamiprid by greenhouse applicators using liquid chromatography-tandem mass spectrometry.

J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2004 May 25;804(2):269-75.

2007

.Kocaman AY1, Topaktaş M.

In vitro evaluation of the genotoxicity of acetamiprid in human peripheral blood lymphocytes.

Environ Mol Mutagen. 2007 Jul;48(6):483-90

Todani M1, Kaneko T, Hayashida H, Kaneda K, Tsuruta R, Kasaoka S, Maekawa T.

[Acute poisoning with neonicotinoid insecticide acetamiprid].

Chudoku Kenkyu. 2008 Oct;21(4):387-90.

2009

Fahim Mohamed,1,\* Indika Gawarammana,1 Thomas A. Robertson,2 Michael S. Roberts,2 Chathura Palangasinghe,1 Shukry Zawahir,1 Shaluka Jayamanne,3 Jaganathan Kandasamy,4 Michael Eddleston,1,5 Nick A. Buckley,1,6 Andrew H. Dawson,1,7 and Darren M. Roberts1

Acute Human Self-Poisoning with Imidacloprid Compound: A Neonicotinoid Insecticide  
PLoS ONE. 2009; 4(4): e5127.

Published online 2009 Apr 8. doi: [10.1371/journal.pone.0005127](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0005127)

2010

Imamura T1, Yanagawa Y, Nishikawa K, Matsumoto N, Sakamoto T.

Clin Toxicol (Phila). 2010 Oct;48(8):851-3. doi: [10.3109/15563650.2010.517207](https://doi.org/10.3109/15563650.2010.517207).

Two cases of acute poisoning with acetamiprid in humans.

Kocaman AY1, Topaktaş M.

Genotoxic effects of a particular mixture of acetamiprid and alpha-cypermethrin on chromosome aberration, sister chromatid exchange, and micronucleus formation in human peripheral blood lymphocytes.

Environ Toxicol. 2010 Apr;25(2):157-68. doi: [10.1002/tox.20485](https://doi.org/10.1002/tox.20485).

2011

Taira K1, Aoyama Y, Kawakami T, Kamata M, Aoi T.

[Detection of chloropyridinyl neonicotinoid insecticide metabolite 6-chloronicotinic acid in the urine: six cases with subacute nicotinic symptoms].

Chudoku Kenkyu. 2011 Sep;24(3):222-30.

Arla : clothiadinine : toxicité chronique cancérigène peu probable chez l'homme, non génotoxique chez l'humain (ref arla, epa) ; PE potentiel (animal) (ARLA 2004 REG2004-06)

ARLA : thiametoxam PE potentiel chez l'animal, effets reprotoxiques suspectés, non génotoxique Note REG 2001-03 9 février 2001 ;

DJA de l'anses en 2011 0,026mg/kgxpc/j ; les niveaux pour le consommateur sont jugés acceptables

2012

Calderón-Segura M.E., Gómez-Arroyo S., Villalobos-Pietrini R., Martínez-Valenzuela C., Carbajal-López Y., Calderón-Ezquerro M.D.C., Cortés-Eslava J., García-Martínez R., Flores-Ramírez D., Rodríguez-Romero M.I. Evaluation of genotoxic and cytotoxic effects in human peripheral blood lymphocytes exposed in vitro to neonicotinoid insecticides news.

J. Toxicol. 2012;2012 doi: 10.1155/2012/612647 2013

opinion of the scientific committee/scientific panel

Avis de l'EFSA : les préoccupations pour la santé (neuro-toxicité) suscitées par l'examen des données existantes sont j légitimes (nécessité d'entreprendre d'autres études avec une méthodologie plus robuste)

[16Kim J1, Park Y, Yoon KS, Clark JM, Park Y](#)

Imidacloprid, a neonicotinoid insecticide, induces insulin resistance. [J Toxicol Sci.2013;38\(5\):655-60.](#)

2014

opinion scientifique de l'EFSA Février 2014.02.007le comité d'experts conclut que l'ACE et l'IMI peuvent affecter le développement neuronal et son fonctionnement, , bien que la méthodologie proposée offre un certain nombre de limites ; l'EFSA demande de études complémentaires selon le protocole TG 426 ; les références pour la toxicité aiguë (ArfD : dose aiguë de référence) ne protègent pas suffisamment pour l'ACE et l'IMI

[Chen M1, Tao L, McLean J, Lu C.](#)

Quantitative analysis of neonicotinoid insecticide residues in foods: implication for dietary exposures.

[J Agric Food Chem.](#) 2014 Jul 2;62(26):6082-90. doi: 10.1021/jf501397m. Epub 2014 Jun 23.

[Kocaman AY1, Rencüzoğulları E, Topaktaş M.](#)

In vitro investigation of the genotoxic and cytotoxic effects of thiacloprid in cultured human peripheral blood lymphocytes.[Environ Toxicol.](#) 2014 Jun;29(6):631-41. doi: 10.1002/tox.21790. Epub 2012 Jun 22.

[Mesnage R1, Defarge N1, Spiroux de Vendômois J2, Séralini GE1](#)

Major pesticides are more toxic to human cells than their declared active principles.

[Biomed Res Int.](#) 2014;2014:179691. doi: 10.1155/2014/179691. Epub 2014 Feb 26.

Kumiko Taura : Review : Human neonicotinoids exposure in Japan. [Jpn J Clin Ecol](#) ( Vol.23 N°.1 2014)

[Ueyama J1, Nomura H, Kondo T, Saito I, Ito Y, Osaka A, Kamijima M,](#)

Biological Monitoring Method for Urinary Neonicotinoid Insecticides Using LC-MS/MS and Its Application to Japanese Adults.

[J Occup Health.](#) 2015 Jan 19;56(6):461-8. doi: 10.1539/joh.14-0077-OA. Epub 2014 Nov 5.