

## **EXPERTISE INSERM SUR LES ETHERS DE GLYCOL :**

### **UN NOUVEAU CAS D'EXPERTISE DE COMPLAISANCE.**

L'INSERM a rendu publique son expertise collective intitulée « Ethers de glycol. Nouvelles données toxicologiques ». Celle-ci est présentée comme une mise à jour des connaissances nouvelles parues depuis la 1<sup>ère</sup> parue en 1999 « Ethers de Glycol : quels risques pour la santé ? » .

Ce document pose une fois de plus la question de la déontologie de l'expertise, tant sur la forme de l'expertise que sur la non-publication des données, la sélection et l'interprétation des données publiées.

#### **1. Sur la composition du comité d'expertise :**

- ❑ Seules 5 personnes ont fait partie de ce comité : une nouvelle (Vincent Gazin de l'AFSSAPS) et 4 déjà présentes dans la 1<sup>ère</sup> expertise de 1999. 4 personnes du 1<sup>er</sup> comité d'expert de 1999 ne font donc plus partie de cette expertise. Aucune explication n'est donnée sur les raisons de ce changement. Une d'entre elles au moins n'a pas été sollicitée.
- ❑ La présence du représentant de l'AFSSAPS, directeur de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques rentre dans le champ du conflits d'intérêts, dans la mesure où un des éléments nouveaux apparus depuis 1999 est le retrait, en juin 2003, du médicament PILOSURYL formulé avec du DEGEE, à la suite de la mise en évidence de plusieurs cas, dont un mortel, d'insuffisance rénale. La toxicité rénale du DEGEE est décrite depuis les années 1940, mais, malgré cela l'AFSSAPS écrivait dans le bulletin de l'agence, publié le mois précédent le retrait brutal du Pilosuryl®, en juin 2003, que le DEGEE pouvait être considéré comme “ un excipient dépourvu de toxicité ”. L'AMM n'aurait jamais du être donnée dans ces conditions et la carence de l'AFSSAPS dans cette affaire apparaît donc manifeste. Par ailleurs, la responsabilité de l'AFSSAPS est engagée dans l'absence d'information du public ayant utilisé ce médicament. L'insuffisance rénale chronique se développe le plus souvent insidieusement. Son potentiel évolutif persiste après l'arrêt de l'exposition et les premiers symptômes de cette insuffisance rénale peuvent ne se révéler que très tardivement. Bien que le dépistage soit pourtant officiellement préconisé par l'ex ANAES et l'Académie de Médecine chez tous les groupes exposés à un facteur de risque pour le rein, l'AFSSAPS n'a pas jugé opportun de prendre l'initiative. On ne sera pas surpris dans ces conditions que l'expertise Inserm minimise les risques, au point de ne même pas en parler dans les faits marquants retenus dans le communiqué de presse.

#### **Le principe de la prise en compte des conflits d'intérêts n'a pas été respecté**

- ❑ 2 personnes ont été auditionnées, mais aucune des 5 personnes auditionnées en 1999 ne l'a été en 2005. Pourquoi ? Plus largement , on peut s'interroger pour savoir sur quels critères s'est faite la constitution de

ce comité d'expert restreint, et notamment pourquoi des scientifiques connus pour leur expertise en ce domaine, notamment André Cicoella, chercheur à l'INERIS et à l'origine de la prise de consciences des risques liés aux éthers de glycol, par ailleurs membre des précédents comités d'experts de la Commission de Sécurité des Consommateurs et du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique, n'ont pas été retenus ?

**Le principe de base de la déontologie de l'expertise, qui est le principe de l'expertise contradictoire, n'a pas été respecté.**

**2. Sur la nature de l'expertise**

L'expertise de 1999 devait répondre à la question : « Ethers de glycol, Quels risques pour la santé ? » Il n'avait pas répondu en fait à cette question, mais à une autre question : quels dangers ? C'est à dire que le rapport avait porté sur les caractéristiques toxiques des éthers de glycol, sans faire une évaluation des risques pour la population. C'est par contre à cette question qu'avaient répondu les précédentes expertises de la CSC et du CSHPF en concluant chacune que l'utilisation des Ethers de glycol classés reprotoxiques représentait un risque pour les consommateurs, y compris aux limites légales recommandées par l'Union Européenne .. ..On notera qu'aucune mention n'est faite de ces 2 rapports dans l'avant-propos, alors même que cette expertise a été commanditée pour leur faire suite. Aucun spécialiste de l'évaluation des risques n'a d'ailleurs été inclus dans le comité d'experts. Il n'est pas surprenant que le rapport de 2006 évite de devoir formuler un jugement sur le risque....en s'intitulant « Nouvelles données toxicologiques » !

**3. Sur le contenu de l'expertise**

La conclusion de cette expertise est qu'il n'y a pas d'éléments de nature nouvelle par rapport aux données analysées en 1999. L'analyse de la littérature scientifique montre que c'est largement inexact.

**❑ Les données de l'INRS (essais du LEMI) sur l'atteinte du cycle cellulaire non pas été prises en compte**

- Le rapport Inserm ne fait pas référence aux données publiées sur le site de l'INRS à la fin 2005 faisant suite aux travaux du laboratoire LEMI (Laboratoire d'évaluation des matériels implantables) de Bordeaux. Cette étude devait être la réplique de l'étude controversée qui avait justifié en 1994 le licenciement de André Cicoella de l'INRS.

On notera qu'il aura fallu 11 ans pour que ces essais soient répliqués. Ce n'est qu'en 1997 qu'un laboratoire a été trouvé. Les travaux devaient être publiés le 31 octobre 1998, mais ils n'ont été rendus publics qu'à la fin de l'année 2005. Le site web du LEMI en avril 2001 mentionne ces travaux comme terminés (« *Un des derniers travaux réalisés par le LEMI concerne notamment la recherche d'effets hématotoxicologiques induits par les éthers de glycol sur des cellules humaines. Cette étude demandée par l'INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité)* »)

*s'est déroulée sur quatre types cellulaires : fibroblastes humains, cellules de stroma de la moelle osseuse humaine, lymphocytes de sang périphérique humain et lymphocytes de sang de cordon ombilical humain. »)*

La forme choisie par l'INRS est pour le moins curieuse puisque ce n'est pas sous forme de publication dans la presse scientifique, mais sous forme d'un rapport sur le site de l'INRS. Les précédents résultats contestés avaient été publiés dans la revue *Leukemia*, puis retirés par les auteurs, au motif d'une pollution des échantillons. En réalité, cela ne concernait qu'un échantillon sur les 10 ayant été testés.

Les conclusions de l'étude de 2005 sont de même nature que celles de l'étude de 1994 (effets sur le cycle cellulaire, aneuploïdie). L'accusation d'utilisation de résultats falsifiés portée à l'époque contre André Cicoella pour justifier le licenciement de celui-ci est donc récusée par l'INRS lui-même. On comprend le peu d'empressement de celui-ci à communiquer sur le sujet (Voir annexe). On comprend moins pourquoi les experts de l'Inserm n'ont pas fait mention de ces résultats, dont ils auraient du avoir connaissance puisqu'ils ont auditionné 2 personnes de l'INRS, **Pourquoi les les auteurs de ce rapport, et notamment la responsable de ces essais MF Harmand directeur de recherche CNRS et directeur scientifique du LEMI, ou Z Elias, par ailleurs auteur d'articles sur la génotoxicité des éthers de glycol. n'ont-ils pas été auditionnés ?**

On comprend donc mal que les auteurs du rapport puissent écrire qu'il manque des données sur les effets de type aneuploïdie...alors même que l'étude du LEMI (ainsi que celle publiée en 1994) a précisément répondu à cette interrogation.

- On rappellera que 3 projets d'articles rédigés en 1991 par plusieurs chercheurs de l'INRS n'ont jamais été publiés, alors qu'ils montraient un effet chez l'homme en milieu professionnel pouvant conduire à suspecter un effet de stress oxydant (Voir annexe).
- **Les nouvelles données publiées de la littérature sont analysées comme n'apportant pas d'éléments nouveaux**

### **Données humaines**

- **les effets reprotoxiques sont persistants même après retrait de l'exposition.** Cela n'avait jamais été montré jusqu'aux 2 études récentes suivantes :
  - Etude El-Zein (2002) . L'étude a porté sur 41 enfants nés de 28 ouvrières mexicaines, ayant été exposées à EGME dans une fabrique de condensateurs. Les enfants ont été observés de l'âge de 10 à 28 ans. Parmi les 41 enfants, 6 ont été exposés *in utero*, dont 5 pendant les 9 mois de grossesse et 1 pendant les trois premiers mois seulement. Les 6 enfants exposés pendant la grossesse présentent les mêmes anomalies. Parmi les 35 enfants nés après que leur mère ait été retirée de l'exposition, 6 présentent des malformations : pieds palmés et anomalies génitales comme la cryptorchidie et des organes génitaux de petite taille. Une fille et un garçon nés respectivement 1 an et 12 ans après que leur mère ait quitté l'entreprise, présentent un palais voûté, une langue

hypertrophiée et un retard mental. Ces malformations sont communes avec celles observées chez les enfants exposés pendant la grossesse, mais avec un degré moindre. Une corrélation est observée entre les anomalies congénitales et les aberrations chromosomiques sur les cellules sanguines de tous les enfants étudiés en clinique. Celles-ci sont plus importantes chez les enfants exposés *in utero* que chez les enfants non exposés pendant la grossesse. **Cette étude est la première à mettre en évidence une corrélation entre des malformations congénitales et des perturbations cytogénétiques liées à EGME, et un effet chez l'enfant qui perdure après l'exposition maternelle. Cette étude conforte l'hypothèse d'une atteinte génotoxique. Cela pose évidemment la question des conséquences pour la population qui a été exposée de façon importante dans les années 70-80.**

- Etude " Mairie de Paris-RATP " : L. Multignier de l'Inserm (membre du comité d'expertise Inserm) a présenté lors des journées de l'InVS le 7 décembre 2004 les résultats de l'étude intitulée "Impact des expositions aux éthers de glycol sur la fertilité masculine: agents de la ville de Paris (2000) et agents de la RATP (2002)". Cette étude a été faite auprès de 111 et 129 salariés dans les 2 établissements. Elle montre une atteinte de la qualité du sperme dans les 2 populations exposées aux éthers de glycol, soit à la Mairie de Paris (baisse du nombre de spermatozoïdes et baisse du nombre de spermatozoïdes normaux), soit à la RATP (baisse du nombre de spermatozoïdes). Ces effets sont observés chez les hommes exposés avant 1995, date à laquelle ont commencé à être retirés les éthers de glycol les plus toxiques pour la spermatogénèse. **C'est la première fois qu'un tel effet est mis en évidence chez des salariés n'ayant plus d'exposition actuelle. Ces résultats montrent que les cellules souche de la spermatogénèse ont pu être lésées. On peut en conséquence suspecter des effets sur la fertilité et la descendance (avortements spontanés, malformations, troubles fonctionnels).**

- **Atteintes rénales : un risque méconnu jusqu'à ce jour.**

En avril 2004, aux Journées de Pharmacologie de Strasbourg, ont été présentés les cas de 6 personnes qui avaient consommé le diurétique Pisosuryl®, reformulé par les Laboratoires Pierre FABRE, en 1999. L'ajout de 6 % de DEGEE (Transcutol®) a conduit à un décès, à des lésions rénales irréversibles imposant la mise sous dialyse de 4 personnes et au développement d'une insuffisance rénale chronique pour la sixième.

Cette toxicité rénale est également bien documentée pour l'EGBE : la plupart des cas d'intoxication aiguë publiés mentionnent une atteinte rénale. En revanche, la toxicité chronique observée chez l'animal n'avait jamais été prouvée chez l'homme. Pour la première fois, une étude française (Daniel, 2004), soulève l'hypothèse : le cas présenté concerne le salarié d'un garage automobile qui utilisait, depuis plusieurs années, un produit contenant de l'EGBE pour enlever le film de paraffine qui protège les voitures neuves. Une protéinurie et une hypertension artérielle inexplicables par d'autres facteurs, ont attiré l'attention du néphrologue consulté qui a envisagé l'éventualité d'une exposition professionnelle. La biopsie rénale a révélé une lésion de mésangiolyse correspondant à une atteinte glomérulaire.

**Sachant que ce type d'exposition professionnelle est assez courante, il est incompréhensible que le rapport Inserm ne préconise pas une étude systématique des personnes professionnellement exposées.**

### **Données animales**

#### **○ Effet thrombose de EGBE**

Une série d'étude des chercheurs de l'Institut National des Sciences de la Santé Environnementale des Etats Unis a porté sur la toxicité sanguine de EGBE. Jusqu'ici, les toxicologues se sont surtout intéressés à l'hémolyse (destruction des globules du rouge du sang). Ces données nouvelles font apparaître une autre composante de cette atteinte sanguine qui se traduit par une hypercoagulabilité du sang et une atteinte vasculaire responsables de multiples accidents liés au fait que le sang circule difficilement. Les rongeurs de laboratoire traités par EGBE développent ainsi toutes sortes de complications vasculaires : ischiémie (le tissu/l'organe est mal irrigué et souffre), nécroses (le tissu/l'organe qui n'est plus alimenté est détruit), thrombose (un caillot se forme dans un vaisseau qu'il bouche), infarctus (en cas de thrombose complète ou d'ischiémie sévère et prolongée). Ces lésions se produisent partout, au niveau du coeur, des reins, des os, des dents, de la rétine. En août 2004, les auteurs du NIEHS (Nyska 1999, 2003 ; Redlich, 2004 ; Shabat, 2004 ; Ghanayem, 2000, 2001; Long, 2000 ; Ezov,2002 ; Koshkaryev, 2003) publiaient sur cet aspect leur dixième article depuis 1999, ce qui constitue une série énorme.

Cet effet de " thrombose " représente une découverte majeure et cela d'autant plus que des études de cas relatant des intoxications humaines par l'EGBE montrent clairement des effets sur la coagulation analogues à ceux observés chez le rat. Il est donc incompréhensible que le rapport reprenne sans discussion l'argumentaire de l'industrie chimique selon lequel l'homme est moins sensible que l'animal à l'effet d'hémolyse sur la seule base de données in vitro.

#### **○ Un effet de perturbation endocrinienne pour EGME démontré pour la 1<sup>ère</sup> fois, et qui pourrait être impliqué dans la croissance des cancers du sein**

Dans une étude publiée en 2004, largement commentée en Angleterre et aux Etats-Unis, Michelle Jansen, de l'Institut National des Sciences de la Santé Environnementale des Etats Unis, démontre que des acides gras à chaîne courte auxquels est apparenté MAA, le métabolite de EGME, sont capables de moduler la sensibilité des cellules aux oestrogènes et dérivés de la progestérone et dans des proportions considérables. Sous l'influence du MAA, l'activité des ces hormones augmente jusqu'à dix fois. L'importance de cette découverte tient à son impact potentiel, non seulement sur la régulation du cycle féminin et la fertilité, mais de nombreuses autres fonctions physiologiques sous influence hormonale L'hypothèse d'un risque accru de cancer hormono-dépendant (sein, ovaire), en particulier, pour des femmes qui seraient exposées à l'EGME alors qu'elles prendraient concomitamment des traitements à bases d'oestro-progéstatifs (contraception orale, traitement substitutif de la ménopause, tamoxifène) a naturellement été soulevée. On peut s'interroger sur le lien avec la mise en évidence en 2004 d'un excès important de cancers du sein chez les femmes ayant subi ce traitement , sachant que EGME a été largement utilisé , notamment dans les cosmétiques (comme solvant des vernis à

ongles par ex). Au vu de cette donnée, il aurait été souhaitable de recommander que les autres éthers de glycol fassent l'objet de ce genre d'étude.

### **Conclusion :**

L'expertise INSERM « Ethers de glycol. Nouvelles données toxicologiques » n'a pas été conduite selon les règles de déontologie de l'expertise : non prise en compte des conflits d'intérêts, non respect du principe de l'expertise contradictoire et sélection des données scientifiques. Cela a conduit au final à un rapport selon lequel il n'y pas grand chose de nouveau depuis 1999 et, conclusion implicite, aucun changement n'est nécessaire dans la politique de gestion du risque.

Alors que le dernier rapport du CSHPF concluait à un risque pour les consommateurs et proposait l'interdiction de 7 éthers de glycol reprotoxiques, cette question n'est même pas évoquée.

Le collectif éthers de glycol demande :

- la mise en œuvre des recommandations du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique et de la Commission de Sécurité des Consommateurs, préconisant le retrait des éthers de glycol toxiques ;
- une évaluation de l'impact sanitaire des expositions passées et le lancement d'un programme de recherche sur les effets encore mal évalués chez l'homme: cancers, atteintes de la reproduction de la descendance, effets rénaux, hématologiques et immunitaires ;

Par ailleurs, la dissimulation des données par l'INRS justifie une enquête des ministères de tutelle sur ce nouveau manquement grave de cet organisme.

## Annexe Extrait du site INRS

### L'étude toxicologique réalisée par le LEMI

Les travaux complémentaires concernaient la recherche d'effets hématologiques sur des cellules humaines normales en culture induits par plusieurs éthers de l'éthylèneglycol (EGME ou éther monométhyle de l'éthylèneglycol, EGEE ou éther monoéthyle de l'éthylèneglycol, EGBE ou éther monobutyle de l'éthylèneglycol), leurs acétates (EGMEA, EGEEA, EGBEA) et par un éther de propylène glycol (éther monométhyle alpha du propylène glycol, PGME).

L'étude a été réalisée par le LEMI (Laboratoire d'évaluation des matériels implantables, Bordeaux) qui est accrédité COFRAC (45001) pour les essais de mutagénicité, les essais de cytotoxicité et de cytocompatibilité (cultures d'origine humaine).

Le protocole de cette étude comprenait :

- une étude de la cytotoxicité du cycle cellulaire et de l'apoptose sur fibroblastes humains en culture primaire ;
- une étude de la cytotoxicité du cycle cellulaire et de l'apoptose sur cellules de stroma de la moelle osseuse humaine ;
- l'effet sur les populations lymphocytaires du sang périphérique humain ;
- l'effet sur les populations lymphocytaires du sang de cordon ombilical humain.

Les témoins positifs étaient le phénol et l'hydroquinone. L'INRS et le LEMI ont rédigé une synthèse des résultats en intercomparant les effets des éthers de glycols testés :

BINET S. ; ELIAS Z. ; HARMAND M.F. "Effets in vitro des éthers et acétates de l'éthylène glycol et du propylène glycol sur des cellules humaines en culture". Note scientifique et technique [NS 253](#), 2005, 40 p. (format pdf)