

Evaluation		<b>MEPANIPYRIM</b> Fongicide de la famille des Anilinopyrimidines <b>RAR 2016</b>
Données CAG EFSA	2013 : Effets spécifiques Mécanisme d'action	Follicular-cell carcinoma et C-cell adenoma ?
	2019	N'apparaît plus
Etudes réalisées post 2013		aucune
Effets indésirables Selon RAR	<b>Neuro développement</b>	<b>0</b>
	Référence essai	
	Selon TG 443 ou 426	
	<b>Autres effets délétères</b>	<b>0</b>
	Sur thyroïde	*Dans les études de toxicité aiguë pas d'effet sur le poids de la thyroïde (rat, chien lapin) Depuis ces études réalisées entre 1989 et 1992, <b>la ligne directrice OCDE 407 a été adoptée en 2008</b> . Celle-ci impose un examen histopathologique de la thyroïde (annexe 2). Il n'en a pas été tenu compte *Dans les études à 90 jours chez le chien et le lapin pas d'effet sur le poids de la thyroïde. Chez le rat à 90 j les données concernant la thyroïde et l'hypophyse ne sont pas communiquées .  <b>Rq : la ligne directrice 408 n'a été adoptée qu'en 06/2018</b> . Selon cette nouvelle ligne directrice, les dosages d'HT, de TSH , l'effet sur le poids de la thyroïde et son étude histopathologique sont obligatoires. Le RAR a été réalisé en 2016, et le vote aura lieu en 2021...
	Thyr : Dosages HT, TSH	0
	Thyr : Histopathologie	<b>Chronic toxicity and oncogenicity (feeding) study in rats (2 years).1993 non publiée</b>  <b>tableau p 136</b> : à 2000 ppm on retrouve un excès d'adénomes à cellules C chez les femmes et des <b>carcinomes des cellules folliculaires</b> chez les mâles (1 cas par dose) <b>Non discuté ensuite !!!!!</b>
Sur croissance Sur amphibiens TG 231	0	

	« TG 241(LAGDA)	
	autres	<p><b>Concernant les effets hépatiques</b> (pouvant potentiellement interférer avec métabolisation des HT) :</p> <p>*Discordance entre les études de court terme (augmentation du poids du foie et altérations histopathologiques) et de long terme et sur 2 ans chez le rat concernant les effets métaboliques (chol, TG, NEFA) qui traduisent des perturbations hépatiques. Absence d'études portant sur les enzymes du CYP 450</p> <p>*cependant les perturbations hépatiques sont retrouvées aussi dans les études de carcinogénicité : cf p 125 « The decreased phospholipids, triglycerides, cholesterol and NEFA clearly indicated an interaction with lipid absorption and/or metabolism » et « AST and ALP were increased in ♀ only at termination, indicating liver dysfunction”</p> <p>*De même dans les études de reprotoxicité chez le rat , p 159 : « A dose-related increase in the incidence of centrilobular hepatocytic fatty vacuolation was observed in all treated groups (♂)” et au-dessus de 1000 ppm chez femelles. Et pour F2 (p 162) : “A dose-related increase in the incidence of centrilobular hepatocytic fatty vacuolation was observed in all treatment groups”</p> <p>P 165 à la suite de la seconde étude de reprotoxicité l'EMR précise : « . . The notifier's statement that “<i>the biological significance of such fatty vacuolation in uncertain; it does not represent a clear adverse effect since its toxicological consequences are unknown</i>” cannot be accepted to disregard this finding “.</p> <p>p 166 : “However, there is a dosedependent increase in the 2G study, liver is a target organ. Focal necrosis with inflammatory infiltrate and vacuolation are not considered irrelevant signs of hepatotoxicity. It should be stressed that this finding seen in both F2 offspring and the F0-F1 adults.”</p> <p><b>Le foie est bien un organe cible, mais malgré ce fait établi sur des études assez anciennes, le mécanisme exact n'a pas été recherché.</b></p> <p>*Dans une étude de cancérogénicité chez la souris (tableau p 148) on retrouve: <b>la survenue d'adénome hypophysaire</b></p>

		<p><b>uniquement chez les femelles</b>, sans relation dose-réponse évidente . Dans une étude du même type chez le rat les effets hypophysaires ne sont pas retrouvés, mais une augmentation des <b>adénomes thyroïdiens à cellules C</b> est plausible (particulièrement chez les femelles)mais pas des adénomes à cellules folliculaires (p 136) Ces faits ne sont même pas discutés.</p> <p><b>*Peer review 2017</b> : « However, considering the effects observed in the available studies (decreased fertility index, reduced implantation sites and litter size, increased incidences of uterine adenocarcinoma in rats, increased post implantation losses in rabbits, prostate effect in dogs) an ED potential could not be ruled out and further clarification is needed using mechanistic data (data gap). <b>The issue could not be finalised.</b></p>
Etudes en faveur d'un KC	industrielles	
	Selon littérature citée	
	Etudes portant sur MIE (in vitro, in silico) industrielles	
	Etudes portant sur MIE issues de la littérature et citées	
	KC identifié ou suspecté (selon LaMeril)	
Plausibilité du lien entre KC et effet adverse	Selon l'industriel	Effets PE non étudiés
	argumentaire	
	Selon Etat rapporteur	
	argumentaire	
	Notre avis	Les effets PE et particulièrement thyroïdiens ne sont pas recherchés alors qu'il existe des perturbations du fonctionnement hépatique pouvant interférer avec la métabolisation des HT (phénomène connu pour les anilinopyrimidines, dont fait partie le

		Mépanipyrim). Il existe d'autres potentiels effets PE (ne portant pas forcément sur l'axe thyroïdien) évoqués par la peer review de 2017. <b>Enfin sur quels arguments ont été écartés les données montrant un excès franc d'adénomes à cellules C chez les femelles et des cas de carcinome des cellules folliculaires uniquement chez les mâles ? (de plus discordance entre texte et tableau sur une étude non consultable...)</b>
Transparence	études industrielles caviardées	
	études ind accessibles	
	Etudes publiques	
Littérature Scientifique non prise en compte	Pour les effets délétères	
	Pour MIE	Les études portant sur l'inhibition du NIS sont de 2019 et 2020, donc post RAR
	Pour KC	
Industriel		K-I Chemical Europe
Etat rapporteur		Belgique / Grèce
PE thyroïdien suspecté* (rouge si oui, Vert si non)	Manque d'études	oui
	Manque de tests	Oui pas de test pour mettre en évidence l'AOP Induction hépatique >> modif HT >> troubles du neuro dévpmt <b>mais</b> test dispo pour montrer l'induction enzymatique (pour Toxcast OK mais pas validés OCDE) et pour l'étude du neurodevpmt (TG 443). Même s'ils étaient positifs, au sens du règlement PE 2018, cela ne ferait pas du Mepanipyrim un PE certain.....
	Etudes conçues pour étude des faibles doses ? (plus de rats pour doses faibles par ex)	difficile de répondre : effectifs de rats pas si faibles (au moins 10 parfois plus) mais pas plus si faibles doses (à définir ++)

\*Nous appellerons PE thyroïdien suspecté toute substance ne satisfaisant pas aux critères actuels, mais pour laquelle :

- ont été mis en évidence, dans le dossier d'homologation, des effets sur l'axe thyroïdien, et/ou des effets délétères (type perturbation hypophysaire, thyroïdienne et/ou trouble du neuro-développement)
- des études permettant de préciser la chaîne causale n'ont pas été effectuées par l'industriel
- les protocoles de tests validés par les agences ne sont pas disponibles pour écarter ou confirmer l'AOP