

Evaluation		CYPRODINIL RAR 2018
Données CAG EFSA	Effets spécifiques	Foll-cell hypertrophy Effets retrouvés dans étude de tox sub-aigue et sub-chroniques chez le rat. Associés à une hypertrophie des hépatocytes et du poids du foie.(RAR Vol 3 B6)
	Mécanisme d'action	CAG 2019 : Liver enzyme induction (hypothesised) (Waechter, 2010)
Effets indésirables recherchés depuis 2013	Neuro développement	0
	Référence essai	
	Selon TG 443 ou 426	
	Autres effets délétères	0
	Sur thyroïde Dosages HT, TSH	0
	Sur croissance Sur amphibiens TG 231	0 0 0
	« TG 241(LAGDA) autres	Etude citée dans le RAR : <i>Coleman M., (2012). A preliminary investigation into the impact of a pesticide combination on human neuronal and glial cell lines in vitro</i> Dans cette étude sur 48 heures, le Cyprodinil (mais aussi le Pyrimethanil) ont montré des réductions significatives de l'ATP cellulaire, à des concentrations qui étaient plus de dix fois inférieures à celles qui entravaient de manière significative la viabilité cellulaire. Cyprodinil était la substance la plus toxique considérée individuellement. Pour les auteurs : "This report suggests that the impact of some pesticides, both individually and in combinations, merits further study in terms of their impact on human cellular health ". On pourrait en effet évoquer le KC 10 : Il s'agit de l'altération du devenir de certaines cellules : celles qui produisent des hormones et celles qui y sont sensibles (ici des cellules nerveuses par perturbation de leur métabolisme énergétique)
Etudes en faveur d'un KC retrouvée dans le RAR	industrielles	
	Selon littérature citée	4
	Etudes portant sur MIE (in	non

	vitro, in silico) industrielles	
	Dont études portant sur MIE issues de la littérature et citées	Oui , citées : Rotroff et al.. (2010a): Toxcast essay (CYP2B6 induction par Cyprodinil) Fang 2013 (AhR induction) ; Medjakovic S, 2014 (CYP = AhR agonist Go RE and Choi KC, (2014) (AhR induction : ARNm –transcription - et CYP1A1))
	KC identifié ou suspecté (selon LaMeril)	KC 9
Plausibilité du lien entre KC et effet adverse	Selon l'industriel	Absence de lien
	argumentaire	S'appuie sur données Toxcast trop anciennes (Reif 2010 et Rotroff 2013) Stimulation of this axis – hypophyso-thyr - is an <u>adaptive response</u> . L'absence d'effet carcino sur la thyr à 24 mois démontre que les effets à court terme sont adaptatifs selon lui.
	Selon Etat rapporteur	doutes
	argumentaire	Référence au règlement PE < 2018.... Industriel ne fournit aucune étude portant sur les HT, ni sur synthèse UGT1A1 qui auraient pu renforcer la plausibilité de son raisonnement ; pas d'étude neuro-développementale valable Toxcast rapporte 2 essais sur les récepteurs thyroïdiens
	Notre avis	L'Etat rapporteur mentionne que des études n'ont pas été effectuées (pas de données hormonales pendant gestation par ex) ou mal (essai concernant troubles du neuro-développement désuet) Que dans l'option 3 il serait classé catégorie III (suspecté) Cette situation ne permet pas de le classer PE selon le règlement actuel (2018) Dans La Meril (2020) aucun test concernant le K9 ne semble validé par les agences : lorsqu'un tel mécanisme est évoqué est-il donc impossible de le prouver ? De plus un autre mode d'action peut être envisagé à partir des données Toxcast (Wang 2018): inhibition du NIS (KC 6 La Merill)
Transparence	études industrielles caviardées	60
	études ind accessibles	35

	Etudes publiques	24
Littérature Scientifique non prise en compte	Pour les effets délétères	
	Pour MIE	Wang, 2018 Inhibition NIS De Sousa, 2014 A Concentration Addition Model to Assess Activation of the Pregnane X Receptor (PXR) by Pesticide Mixtures Found in the French Diet
	Pour KC	
Industriel		Syngenta
Etat rapporteur		France / Bulgarie
PE thyroïdien suspecté* (rouge si oui, Vert si non)	Manque d'études	oui
	Manque de tests	oui
	Etudes conçues pour étude des faibles doses ? (plus de rats pour doses faibles par ex)	Non

*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