

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

ANNEE 2013

THESE N°

EVALUATION DES RISQUES A LONG TERME DES HERBICIDES A
BASE DE GLYPHOSATE SUR LA SANTE HUMAINE

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

le 4 octobre 2013

Par

Pierre-Louis RAINAUD

Né le 5 Mars 1986, à St. Michel

EXAMINATEURS DE LA THESE

Pr. Christian MOESCH.....Président et Directeur de thèse
Dr. Francis COMBY.....Juge
Dr. Aude COIFFE.....Juge

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

ANNEE 2013

THESE N°

**EVALUATION DES RISQUES A LONG TERME DES HERBICIDES A
BASE DE GLYPHOSATE SUR LA SANTE HUMAINE**

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

le 4 octobre 2013

Par

Pierre-Louis RAINAUD

Né le 5 Mars 1986, à St. Michel

EXAMINATEURS DE LA THESE

Pr. Christian MOESCH.....Président et Directeur de thèse
Dr. Francis COMBY.....Juge
Dr. Aude COIFFE.....Juge

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur Jean-Luc **DUROUX**
1^{er} VICE-DOYEN : Madame Catherine **FAGNERE**, Maître de Conférences
2^{ème} VICE-DOYEN : Monsieur Serge **BATTU**, Maître de Conférences

PROFESSEURS :

BENEYTOUT Jean-Louis	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
BOTINEAU Michel	BOTANIQUE ET CRYPTOGRAMIE
BROSSARD Claude	PHARMACOTECHNIE
BUXERAUD Jacques	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
DELAGE Christiane	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DREYFUSS Gilles	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
MAMBU Lengo	PHARMACOGNOSIE
LOUDART Nicole	PHARMACOLOGIE
ROUSSEAU Annick	BIOSTATISTIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

LACHATRE Gérard	TOXICOLOGIE
MOESCH Christian	HYGIENE HYDROLOGIE ENVIRONNEMENT
ROGEZ Sylvie	BACTERIOLOGIE ET VIROLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES :

BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BEAUBRUN-GIRY Karine	PHARMACOTECHNIE
BILLET Fabrice	PHYSIOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
CLEDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
COMBY Francis	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
COURTIOUX Bertrand	PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE
DELEBASSEE Sylvie	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
DEMIOT Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
FAGNERE Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
LABROUSSE Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
LEGER David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
LIAGRE Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
LOTFI Hayat	TOXICOLOGIE
MARION-THORE Sandrine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MILLOT Marion	PHARMACOGNOSIE
MOREAU Jeanne	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
POUGET Christelle	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
SIMON Alain	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
TROUILLAS Patrick	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
VIGNOLES Philippe	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE

PROFESSEUR CERTIFIE :

ROUMIEUX Gwenhaël

ANGLAIS

ASSISTANT HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

IMBERT Laurent

CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE :

LIMAMI Younes

PHARMACOTECHNIE

REMERCIEMENTS

Au Professeur Christian MOESCH,

Praticien hospitalier, Professeur en Hygiène Hydrologie Environnement

Merci de nous faire l'honneur de présider ce jury. Veuillez retrouver ici l'expression de notre reconnaissance pour le temps consacré à avoir dirigé ce travail, votre grande disponibilité à notre égard, votre gentillesse et vos précieux conseils. Rédiger ce document sous votre direction fut un réel plaisir.

Soyez assuré de notre profonde considération.

Au Docteur Francis COMBY,

Maître de Conférences en Chimie Organique et Thérapeutique,

Nous sommes très touchés de l'honneur que vous nous faites d'être présent dans ce jury et tenons à vous remercier aussi bien pour le temps que vous avez consacré à la lecture de ce travail que pour l'enseignement dispensé et le savoir transmis au cours de nos années d'études.

Veuillez trouver ici le témoignage de notre profonde reconnaissance.

Au Docteur Aude COIFFE,

Docteur en Pharmacie,

Veuillez accepter nos plus sincères remerciements pour nous faire l'honneur de siéger dans ce jury et nous avoir donné l'occasion de travailler à vos côtés.

Veuillez trouver ici l'expression de notre sincère gratitude et le témoignage de notre profond respect.

Un grand merci,

A mes parents, pour tout leur soutien et leur aide durant la rédaction de ce document et tout au long de mes études, et à qui j'ai encore trop peu témoigné ma reconnaissance pour tout ce qu'ils m'ont apporté. Un grand merci à vous sans qui je n'aurais jamais pu arriver là.

A mon maître de stage durant ma 6^{ème} année, Claude CHABLE, et à toute son équipe officinale, pour m'avoir accueilli durant le stage de 6^{ème} année, guidé dans mes premiers pas de l'exercice officinal et transmis avec le goût du métier, votre approche de la profession et vos connaissances.

A Jean-Pierre, Renaud et Aude COIFFE, et à toute l'équipe de la pharmacie COIFFE : Catherine, Marie-Pierre, Sylvie, Marie-Christine et Mme DUMONT, pour m'avoir accueilli et donné la chance de travailler avec vous dès mes débuts en tant qu'étudiant. Je pense vous devoir à tous beaucoup dans mon apprentissage.

A Patrick COMMINCAS, car ça lui fera plaisir, mais surtout pour son amitié, le café et son partage musical qui ont été une bouffée d'air hebdomadaire vitale durant ma rédaction.

A Eloise, pour son soutien quotidien depuis plus d'un an.

A Sylvanne, pour l'aide apportée depuis le Canada dans la traduction de l'abstract.

Et à tous mes amis, partenaires de rédaction à la BU, de repas au RU, et de soirées un peu partout. Une mention spéciale pour Lise, parce que je sais qu'elle aussi ça lui fera plaisir et surtout parce que je lui dois la moitié de mes cours. Merci à vous pour tous les moments passés ensemble depuis le début de nos études et pour tous les moments qui restent à venir.

SOMMAIRE

Remerciements.....	5
Sommaire	8
Liste des abréviations	11
Introduction	14
Généralités sur les pesticides.....	15
1. DEFINITION	15
2. HISTORIQUE.....	16
3. AVANTAGES ET INCONVENIENTS	18
3.1 Avantages des pesticides	18
3.2 Inconvénients des pesticides	19
4. LEGISLATION.....	21
4.1 Structures et procédures d’homologation	21
4.2 Vente de produits antiparasitaires	25
5. DONNEES STATISTIQUES	30
5.1 Repères dans le monde et en Europe	30
5.2 La consommation en France	31
6. LES TECHNIQUES D’EMPLOI.....	33
6.1 Procédés de pulvérisation	33
6.2 Préparation des bouillies et application des produits	37
6.3 Conditions particulières d’utilisation.....	37
Le glyphosate	39
1. PRESENTATION.....	39
1.1 L’histoire du glyphosate	39
1.2 Mode d’action dans la plante.....	40
1.3 Utilisations	42
1.4 Formulations	43
2. PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES.....	45
3. DEVENIR APRES PULVERISATION	46
3.1 Comportement dans la plante	46

3.2	Comportement dans les sols	47
3.3	Comportement dans les eaux et contaminations	49
3.4	Comportement dans l'atmosphère	52
4.	EXPOSITION HUMAINE AU GLYPHOSATE	55
4.1	Principales voies de contamination	55
4.2	Quantification de l'exposition chez différentes populations	56
5.	PROFIL TOXICOLOGIQUE.....	71
5.1	Pharmacocinétique	71
5.2	Toxicité aiguë	76
5.3	Toxicité chronique et subchronique.....	85
Effets chroniques du glyphosate et de ses formulations sur la santé humaine : études et analyses		86
1.	REGARD CRITIQUE SUR LES ETUDES TOXICOLOGIQUES DES PESTICIDES ET DU GLYPHOSATE	86
1.1	Réflexion générale sur le système d'évaluation des pesticides.....	86
1.2	Les bonnes pratiques de laboratoire	89
1.3	Une nouvelle réglementation pour l'évaluation des pesticides	94
2.	ETUDES SUR LA FERTILITE ET LE DEVELOPPEMENT	97
2.1	Fertilité et reproduction.....	97
2.2	Effets endocriniens	99
2.3	Potentiel tératogène	102
2.4	Epidémiologie et cas humains	109
3.	ETUDES SUR LA CANCEROGENICITE	113
3.1	Etudes animales.....	113
3.2	Etudes sur les mécanismes à l'origine de cancérisations.....	116
3.3	Observations chez l'Homme.....	121
4.	ETUDES SUR LES EFFETS NEUROLOGIQUES	127
Discussion et polémiques		130
1.	UN USAGE DERAISONNE DU GLYPHOSATE	130
2.	LE ROUNDUP® DEVANT LES TRIBUNAUX	136
3.	REPONSE DES REGULATEURS DE L'UE AUX ETUDES SUR LES MALFORMATIONS CONGENITALES.....	137
3.1	"L'approbation du glyphosate pourrait être reconsidérée"	138
3.2	Pas de motifs d'inquiétude.....	139

4.	LA COMMISSION EUROPEENNE ET LES LOIS DE L'UE	139
4.1	Contexte européen et controverses autour des études	139
4.2	La Commission retarde la révision du glyphosate à 2015.....	146
4.3	La Commission trop occupée pour revoir le glyphosate	146
4.4	Un retard inquiétant	147
4.5	Le retard réel - avant 2030?	148
4.6	Le processus de resoumission	149
5.	L'ALLEMAGNE FIXE DES NIVEAUX DE SECURITE TROMPEURS POUR LE GLYPHOSATE ...	150
6.	QUELLE DEVRAIT ETRE LA DJA SELON LES EXPERTS INDEPENDANTS?	152
	Conclusion	155
	Bibliographie	158
	Table des matières.....	172
	Table des illustrations.....	176
	Table des tableaux	177
	Serment de Galien	179

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN : Acide désoxyribonucléique

AFNOR : Association française de normalisation

Afssa : Agence française de sécurité sanitaire des aliments

AHS : *Agricultural health study* ou Etude agricole sur la santé

AJMT : Apport journalier maximum théorique

AMM : Autorisation de mise sur le marché

AMMP : Autorisation de mise sur le marché provisoire

AMPA : *Aminomethylphosphonic acid* ou Acide aminométhylphosphonique

AOEL : *Acceptable operator exposure level* ou Niveau d'exposition acceptable pour l'opérateur

ARfD : *Acute reference dose* ou Dose de référence aiguë

ARN : Acide ribonucléique

ARNm : Acide ribonucléique messager

BNMN : *Binucleated cells with micronuclei* ou Cellules binucléées avec micronoyaux

BPL : Bonnes pratiques de laboratoire

BVL : *Bundesvereinigung Logistik* ou Association fédérale de logistique

cf. : *Confer*

DG SANCO : *Directorate-general for health and consumers* ou Direction générale de la santé et des consommateurs

DJA : Dose journalière admissible

DL50 : Dose létale médiane

DT50 : Demi-vie

EFSA : *European food safety authority* ou Autorité européenne de sécurité des aliments

EPA / US EPA : *Environmental protection agency* ou Agence gouvernementale des États-Unis pour l'environnement

FAO : *Food and agriculture organization* ou Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture

FDA : *Food and drug administration* ou Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux

FFES : *Farm family exposure study* ou Etude d'exposition des familles agricoles

GM : Génétiquement modifié

IPCS : *International programme on chemical safety* ou Programme international sur la sécurité des substances chimiques

LMR : Limite maximale de résidus

LNH : Lymphome non-Hodgkinien

LOAEL : *Lowest observed adverse effect level* ou Dose minimale ayant un effet indésirable observé

NIH : *National institute of health* ou Institut national pour la santé

NOEL : *No observed effect level* ou Dose sans effet observable

NOAEL : *No observed adverse effect level* ou Dose sans effet toxique observable

NTP : *National toxicology Program* ou Programme national de toxicologie

OCDE : Organisation de coopération et de développement économiques

OGM : Organisme génétiquement modifié

OMC : Organisation mondiale du commerce

OMS : Organisation mondiale de la santé

ONG : Organisation non gouvernementale

POEA : Polyoxyéthylène amine

SGH : Système général harmonisé

UE : Union Européenne

INTRODUCTION

« Un insecticide moderne est avant tout un produit qui a réussi à séduire les agronomes sans trop inquiéter les médecins et les écologistes »

FOURNIER et THOMAS, 1985

Un constat général qui reflète la situation actuelle sur les produits phytosanitaires et les inquiétudes qu'elle soulève dans notre monde moderne. Si les progrès permis par l'utilisation des pesticides dans le domaine agricole sont indiscutables, permettant d'augmenter les rendements, d'optimiser les espaces de cultures et de fournir une source abondante de nourriture à une majeure partie de la planète, la question de leur toxicité sur l'homme et l'environnement n'en reste pas moins préoccupante.

Accusés de polluer et d'être responsables – au moins en partie – de problèmes sanitaires qui préoccupent fortement nos concitoyens (maladies neurodégénératives, cancers, échecs de la reproduction), les produits phytosanitaires sont régulièrement à la une des médias. L'approche de leur toxicité, en particulier à long terme, est souvent passionnelle, pour ne pas dire irrationnelle. Un des défis majeurs de la toxicologie est alors la détermination des risques en matière de santé d'une exposition à un ou plusieurs produits, apparemment sans conséquences immédiates ^[1,2].

Dans ce contexte, ce travail aura pour but de réaliser une synthèse objective sur les différentes publications concernant l'impact à long terme sur la santé humaine de l'un de ces pesticides, le glyphosate, actuellement l'herbicide le plus utilisé à travers le monde.

GENERALITES SUR LES PESTICIDES

1. DEFINITION

Le mot pesticide, aujourd'hui adopté dans la langue française a d'abord été créé en anglais, sur la base du mot *pest* (animal, insecte ou plante nuisible), lequel provient lui-même du latin *pestis* qui désigne notamment un animal nuisible, et du suffixe *-cide* (latin *-cida*, du verbe latin *caedo*, *caedere*, tuer). Etymologiquement, un pesticide est donc un "tueur de nuisibles".

On regroupe sous ce terme générique les substances destinées à repousser, détruire ou combattre les ravageurs et les espèces indésirables de plantes ou d'animaux. Parmi les pesticides, trois catégories principales sont recensées :

- les fongicides dont le but est d'éviter le développement de champignons,
- les insecticides dont le but est de lutter contre le parasitage d'insectes,
- les herbicides dont le but est d'éliminer une concurrence herbacée.

Il faut préciser que le terme de pesticide est souvent abusivement confondu avec celui de produits phytosanitaires ou produits phytopharmaceutiques. En effet, si on peut dire qu'un produit phytosanitaire est un pesticide, la réciproque n'est pas forcément vraie. Le mot pesticide est plus large dans le sens où il englobe aussi bien les molécules d'usage agricole que celles destinées à la protection des bois de charpentes ou des peintures. De nombreux produits d'usage domestique, tels que les shampooings anti-poux ou les diffuseurs anti-moustiques trouveront ainsi leur place sous cette appellation. Les produits phytosanitaires ou phytopharmaceutiques relèvent quant à eux du domaine agricole exclusif et de la protection des plantes contre les nuisibles ennemis des cultures.

2. HISTORIQUE

Depuis les débuts de l'agriculture, l'Homme a dû lutter pour préserver ses cultures et ses récoltes des nuisibles. Cette quête pour se nourrir reste constante et essentielle au cours de l'histoire.

Les sauterelles étaient déjà l'une des sept plaies d'Égypte rapportées par la Bible, Homère signalait l'emploi du soufre comme fumigant et Pline l'Ancien celui de l'arsenic comme insecticide. Pendant des siècles les malheurs survenus aux cultures ont été attribués à une punition divine ou à un sort jeté par un voisin. Il n'y avait d'autre remède que la prière ou la magie.

Avant de découvrir l'utilisation de substances chimiques, c'est par des techniques manuelles que l'Homme essayait de sauvegarder ses récoltes ; c'est ainsi qu'une loi du 26 ventôse de l'an IV rendait obligatoire l'échenillage dans les arbres, arbustes, haies et buissons. Les criquets et les hannetons étaient également ramassés manuellement.

En 1763 le premier essai conscient de lutte chimique est réalisé par des arboriculteurs de Montreuil qui ont aspergé avec succès leurs pêchers envahis de pucerons avec du jus de tabac^[3].

La lutte chimique s'est ensuite développée à partir du XIX^{ème} siècle, en suivant les progrès de la chimie minérale. Les fongicides à base de sels de cuivre ou de mercure se répandent, en particulier la fameuse bouillie bordelaise (mélange de sulfate de cuivre et de chaux) pour lutter contre les invasions fongiques de la vigne et de la pomme de terre. D'autres produits, d'origine naturelle comme la roténone (extrait de la racine de *Derris*) et le pyrèthre (mélange d'esters contenu dans les fleurs de deux variétés de *Chrysanthemum*) apparaissent également à cette époque.

Les années suivant la seconde guerre mondiale voient le développement de la chimie organique et le début de l'ère des pesticides de synthèse. Les recherches militaires avaient déjà perfectionné des gaz de combat qui, à défaut d'être

utilisés pendant les hostilités, le furent contre les insectes : ce sont les très redoutables organophosphorés ^[4].

Dans les années 50, des insecticides comme le DDD (dichlorodiphényldichloroéthane) et le DDT (dichlorodiphényltrichloroéthane) sont utilisés en grandes quantités en médecine préventive (pour détruire le moustique responsable de la malaria) et en agriculture (élimination du doryphore). D'autres biocides sont mis au point pour les industries textile et du bois, pour des usages domestiques (aérosols tue-mouches), pour l'entretien des routes ou pour une utilisation en médecine.

L'usage de ces produits a connu un très fort développement au cours des décennies passées, les rendant quasiment indispensables à la plupart des pratiques agricoles, quel que soit le niveau de développement économique des pays. De 1945 à 1985, la consommation de pesticides a doublé tous les dix ans.

Si les pesticides ont constitué un énorme progrès dans la maîtrise des ressources alimentaires et l'amélioration de la santé publique (en particulier dans la lutte contre les insectes vecteurs de maladies), le revers de la médaille est apparu rapidement : des phénomènes de résistance chez les insectes, puis des troubles de la reproduction chez les oiseaux ont montré de façon spectaculaire les limites et les dangers de ces substances pour l'environnement, pour les écosystèmes mais aussi pour les êtres humains.

Il ne faut toutefois pas perdre de vue que les pesticides ont constitué un énorme progrès pour l'agriculture et ont permis d'assurer une production alimentaire de qualité. L'augmentation des rendements des terres agricoles a permis de limiter la déforestation. Ainsi les experts estiment qu'en 50 ans, l'utilisation des pesticides a permis de préserver 50 % de la surface de la forêt actuelle.

Leur emploi a également permis d'éradiquer un grand nombre de maladies parasitaires très meurtrières, ou d'en limiter la propagation ^[5].

3. AVANTAGES ET INCONVENIENTS

3.1 Avantages des pesticides

Sans entrer dans le débat qui anime depuis des années les pro- et les anti-pesticides, il est important de rappeler à quel point ces produits ont amélioré notre quotidien et nos modes de production. Ainsi dans le domaine agricole, les pesticides ont permis d'apporter une réponse à un grand nombre de préjudices causés par les "ennemis" des cultures, qu'ils soient de nature :

- pondérale, correspondant à une perte en rendement,
- commerciale, lié à une altération de la présentation notamment pour les fruits et légumes,
- organoleptique, avec modification du goût des aliments,
- toxicologique, le plus souvent lié à la production par certains champignons parasites de substances dangereuses pour la santé humaine,
- indirecte, causé par les mauvaises herbes qui peuvent constituer des réservoirs à insectes ou à maladies susceptibles d'être à l'origine d'une invasion sur les cultures voisines,
- mécanique, due aux difficultés et au ralentissement de la récolte mécanisée, voire psychologique auprès d'agriculteurs perfectionnistes...^[6]

Avec les engrais, l'irrigation, l'amélioration des semences et le développement du machinisme, les produits phytosanitaires sont donc l'une des méthodes que l'homme a trouvé pour :

- **Augmenter les rendements.** En trois décennies le rendement moyen du blé est passé de 15 à 66 q/ha, dont 30 q de mieux entre 1975 et 1985.
- **Limiter les irrégularités de production liées aux grandes catastrophes parasitaires.** L'exemple le plus cité est celui de la famine irlandaise de 1845-1849 qui a entraîné la mort de 12 % de la population et l'émigration d'un million et demi d'irlandais aux États-Unis. Cette famine était due à un champignon parasite de la pomme de terre.

- **Protéger les réserves alimentaires.** On évalue à près d'un tiers la fraction des récoltes mondiales qui serait détruite chaque année par des espèces nuisibles.
- **Nourrir ceux qui ont faim.** En permettant l'accès à une ressource alimentaire abondante. Malgré cela, 500 millions d'hommes souffrent encore de faim chronique.
- **Lutter contre les vecteurs de maladies.** L'exemple le mieux connu est celui du DDT, l'Organisation mondiale de la santé (O.M.S) estimait en 1971 qu'il avait sauvé 25 millions de vies humaines depuis 1945. On lui doit notamment d'avoir contrôlé la malaria, et la peste en Inde (transmise par la puce du rat).
- **Lutter contre les parasites producteurs de toxines.** Les alcaloïdes produits par l'ergot des céréales ont fait des ravages pendant des siècles connus sous le nom de *mal des ardents*.
- **Protéger certaines espèces.** Les ormes étaient des arbres du paysage européen, ils ont quasiment disparu entre 1975 et 1980, à cause d'une maladie fongique transmise par un scolyte^[3].

3.2 Inconvénients des pesticides

Les inconvénients des pesticides sont eux aussi nombreux :

- les organismes nuisibles deviennent résistants,
- l'efficacité des pesticides est temporaire : il faut donc répéter les épandages et augmenter les quantités utilisées,
- leurs résidus peuvent persister et contaminer les récoltes^[7].

Mais l'inconvénient le plus souvent pointé du doigt par les détracteurs des pesticides reste celui de leur toxicité et de leur impact sur l'homme et les écosystèmes.

En effet, ces produits sont *a priori* dangereux de par leur vocation même : ce sont des molécules synthétisées pour altérer des mécanismes indispensables au développement ou à la survie d'organismes vivants. Bien qu'utilisés contre des

organismes cibles particuliers, ils sont susceptibles d'exercer une activité toxique vis-à-vis d'autres organismes dits non-cibles ^[8].

Exemple de l'impact sur les écosystèmes

Un exemple de cas très débattu au début du XXI^e siècle est celui du Gaucho[®] (imidaclopride), accusé par les apiculteurs d'être à l'origine de la diminution importante des populations d'abeilles.

La rémanence de certains produits, définie comme la capacité à persister dans les sols et les nappes phréatiques après utilisation, pose également de nombreuses questions. Ainsi, on estime que la rémanence du chlordécone, un insecticide utilisé jusqu'en 1990 dans les Antilles françaises pour lutter contre le charançon du bananier serait de 60 ans. Un vrai problème, quand on sait que celui-ci est soupçonné d'être lié à une augmentation de l'incidence de certains cancers comme celui de la prostate.

Des effets à court terme sur la santé : intoxications aiguës

Les cas d'intoxications aiguës sont très variés, aussi bien du point de vue des modes d'intoxications (par contact, inhalation, ingestion accidentelle ou volontairement massive dans les cas de suicides), que de celui des symptômes rencontrés. Les atteintes sont bien entendu fonction du produit incriminé et de la dose à laquelle le sujet est exposé.

Des cas graves (décès), ou plus bénins (toux après inhalation, irritation de la peau...) sont ainsi rapportés dans la littérature.

Pour ne citer que cet exemple marquant, les services de Médecine Légale tunisiens ont recensé en 10 ans 422 décès imputables aux insecticides organophosphorés et en particulier au parathion, aujourd'hui retiré du marché français ^[7].

Des effets à long terme sur la santé : intoxications chroniques

De nombreux produits phytosanitaires sont suspectés d'être à l'origine de pathologies graves, qu'il s'agisse de cancers, de mutations génétiques ou encore du développement de la maladie de Parkinson. Cependant le lien entre le développement de telles pathologies et une exposition simple ou répétée ayant eu lieu des années avant est souvent bien difficile à établir.

Parmi les produits aujourd'hui interdits en France, citons l'arsenite de sodium, un fongicide utilisé en viticulture, désormais classé comme cancérigène.

Fort de ces expériences passées, les politiques agricoles tendent aujourd'hui à aller vers une utilisation raisonnée des produits phytosanitaires. Des législations spécifiques ont été mises en place pour encadrer leur utilisation.

4. LEGISLATION

La commercialisation et l'utilisation des produits phytosanitaires répondent à une législation stricte, qui dans des conditions d'emploi précises, est censée garantir l'efficacité, l'innocuité et la conformité des produits.

4.1 Structures et procédures d'homologation

4.1.1 Directives européennes

La décision d'attribuer ou non à un produit phytosanitaire son autorisation de mise sur le marché relève de la compétence de chaque état. Cependant, dans le but d'harmoniser les conditions d'attribution entre les différents membres de l'Union Européenne, la directive 91/914/CEE impose que, pour pouvoir être incorporée dans une préparation commerciale, toute substance active (nouvelle ou ancienne) doit :

- être inscrite sur une "liste positive" européenne,
- avoir fait l'objet d'une évaluation toxicologique et écotoxicologique poussée.

Un système en deux étapes est donc en place, au sein duquel l'Union Européenne évalue (*via* un État membre rapporteur) et approuve les substances actives utilisées dans les pesticides, puis dans lequel les États membres évaluent et autorisent, au niveau national, les produits eux-mêmes.

C'est le Comité phytosanitaire permanent de la chaîne alimentaire et de la santé animale où siègent les représentants des États membres qui décide de l'inscription des substances actives à l'annexe I de la directive (la liste positive) pour une durée de dix ans. L'autorité européenne de sécurité alimentaire ou EFSA (*European Food Safety Authority*) a la responsabilité de l'évaluation des substances en sollicitant les compétences des états membres.

Afin d'harmoniser les autorisations de mise sur le marché, il a également été instauré le principe de "reconnaissance mutuelle" : ainsi, si un produit est autorisé dans un État membre, son homologation dans un autre État membre devient possible dès lors que la demande comprend un dossier prouvant la comparabilité des conditions agronomiques d'utilisation. Pour simplifier le processus, il a été mis en place depuis juin 2011 un "zonage des évaluations et des autorisations des produits phytopharmaceutiques" divisant le territoire européen en trois zones de conditions pédo-climatiques et agronomiques comparables. La France fait partie de la zone sud, tout comme la Bulgarie, la Grèce, l'Italie, l'Espagne, le Portugal, Chypre et Malte. Si la demande en est faite par le pétitionnaire lors du dépôt de son dossier, un nouveau produit autorisé par l'un de ces pays peut donc l'être de la même manière, dans les autres pays de cette même zone (sauf opposition justifiée de l'un des l'État membres pour son territoire) ^[6,9,10].

4.1.2 Mise sur le marché

Au niveau national, la mise sur le marché des produits phytosanitaires formulés n'est possible qu'après avis favorable du ministre de l'agriculture.

L'obtention de l'autorisation de mise sur le marché est elle aussi subordonnée à l'examen d'un dossier d'homologation. Comme pour les substances actives au niveau européen, ce dossier comprend un dossier toxicologique et écotoxicologique

(sécurité de l'utilisateur, du consommateur et de l'environnement), complété d'un dossier biologique d'efficacité du produit et de non phytotoxicité (sélectivité du produit vis-à-vis de la culture concernée et de la cible) ^[6].

Après inscription sur la liste positive des matières actives composant un produit, un fabricant peut ainsi obtenir pour un produit formulé :

✓ L'autorisation de mise sur le marché (AMM)

Une AMM est délivrée pour un produit donné, et précise pour quels usages le produit est autorisé : objectif du traitement (adventices, parasites ou maladies ciblées), type de cultures concernées, doses utilisées, période et fréquence d'utilisation, conditions de protection de l'applicateur et délais à respecter avant récolte pour les végétaux dont les produits sont destinés à la chaîne alimentaire.

Elle est décernée à toute spécialité dont l'efficacité et l'innocuité ont été reconnues conformément aux règles générales définies par la "Commission des produits antiparasitaires à usage agricole et des produits assimilés", ainsi que par la "Commission d'étude de la toxicité des produits antiparasitaires à usage agricole ou assimilés"

L'homologation est attribuée pour une durée de 10 ans. Passé ce délai, la société détentrice de la marque doit effectuer une demande de renouvellement qui est examinée par le "Comité d'homologation" ^[8-10].

✓ L'autorisation de mise sur le marché provisoire (AMMP)

L'AMMP permet la distribution, la commercialisation et l'utilisation d'un produit pendant une période donnée et limitée, en l'attente d'éléments pouvant permettre la délivrance d'une AMM.

Il existe deux sortes d'autorisations de mise sur le marché provisoires :

- Les AMMP relatives à des spécialités contenant des substances dites existantes : la durée de l'AMMP est de 4 ans maximum ; cette période peut être prolongée, à titre exceptionnel, pendant un délai maximal de deux ans ;

- Les AMMP relatives à des spécialités contenant des substances dites nouvelles dont le dossier est en cours d'instruction en vue d'une éventuelle inscription sur la liste positive communautaire : la durée de l'AMMP est de 3 ans ; ce délai peut être prolongé lorsqu'aucune décision communautaire concernant la substance active n'est intervenue durant la période initiale de 3 ans ^[9].

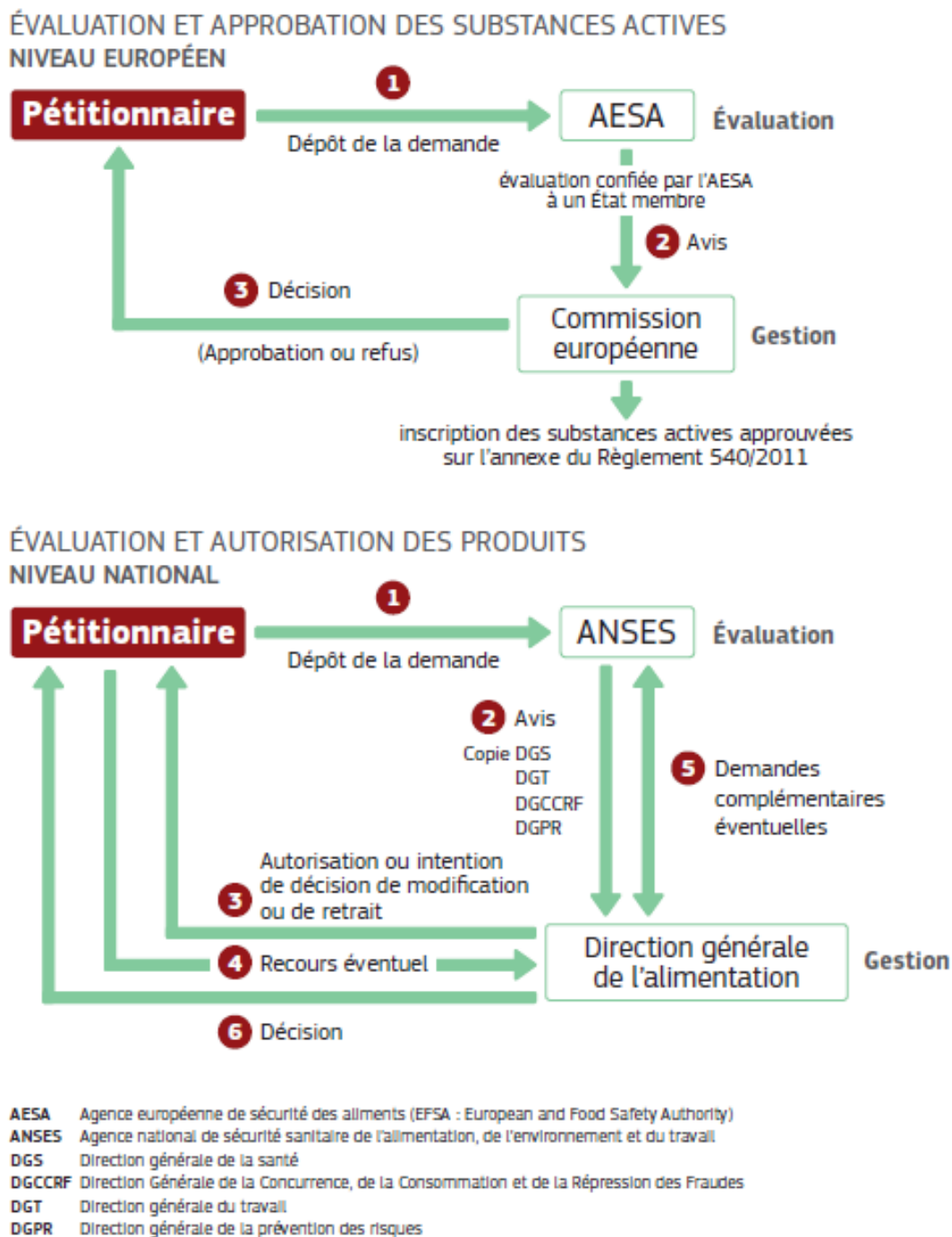


Figure 1 : Procédure d'octroi d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) ^[10].

4.1.3 Retrait d'homologation

Sur avis de la "Commission des toxiques" ou de la "Commission des produits antiparasitaires", le ministre de l'agriculture peut prononcer le retrait de l'autorisation de vente de spécialités déjà homologuées ou ayant une autorisation de mise sur le marché provisoire.

Lorsqu'un produit phytopharmaceutique fait l'objet d'un retrait d'autorisation, toute mise sur le marché doit cesser. Toutefois, le Ministre de l'Agriculture peut accorder un délai pour supprimer, écouler, ou utiliser les stocks existants, dont la durée est en rapport avec la cause du retrait^[9].

4.1.4 Produits normalisés

Certaines spécialités constituées d'un produit chimique simple (sulfate de cuivre, soufre...) peuvent faire l'objet d'une norme (établie par l'AFNOR) et être utilisées en agriculture dans les conditions fixées par arrêté du ministre de l'agriculture. De ce fait, elles ne sont pas soumises à homologation.

4.2 Vente de produits antiparasitaires

4.2.1 Nécessité d'un agrément

Depuis le 1^{er} janvier 1996, en application de la loi n°92-533 du 17 juin 1992, la mise en vente, la vente et la distribution à titre gracieux aux utilisateurs des produits à usage agricole et des produits assimilés, dans des catégories toxique, très toxique, cancérigène, mutagène, tératogène et dangereuse pour l'environnement sont subordonnées à la détention d'un agrément délivré par le ministère de l'agriculture^[1]. Afin de renforcer la formation à l'utilisation des produits phytosanitaires, tout utilisateur ou distributeur à des fins professionnelles devra de plus, posséder dans les années à venir, un certificat d'aptitude obligatoire :

- à partir d'octobre 2013 dans les secteurs de la distribution de produits phytopharmaceutiques, de la prestation de services et du conseil,

- à partir d'octobre 2014 pour les autres professionnels utilisant des pesticides : agriculteurs et salariés agricoles, forestiers, agents des collectivités territoriales...

Ce certificat, du nom de *Certiphyto*, devra être obligatoirement présenté pour l'achat de pesticides à usage professionnel à partir de 2015. Il peut être obtenu soit par équivalence avec un diplôme délivré dans les cinq années précédentes, soit par une formation adaptée à chaque activité. Tous les usages de pesticides sont concernés, qu'ils soient agricoles, forestiers ou non agricoles (parcs publics, cimetières, terrains de sport ou de loisirs, voiries et trottoirs, zones industrielles, terrains militaires, aéroports, voies ferrées...) ^[11].

4.2.2 Règles d'étiquetage

Tout emballage de produit phytosanitaire doit comporter une étiquette ou une inscription en langue française, apposée de manière apparente et lisible. L'étiquette doit porter :

- le nom commercial ou la désignation de la spécialité,
- le nom et l'adresse du fabricant ou le nom et l'adresse du détenteur de l'homologation et le numéro d'enregistrement de la spécialité,
- les noms des substances actives et leurs teneurs respectives dans la préparation,
- le nom de toutes les substances très toxiques, toxiques, nocives et corrosives dont la proportion dépasse 0,2 % ou dépasse 5 % pour les substances nocives ou corrosives,
- l'indication d'origine,
- la quantité nette exprimée en unités légales,
- l'identification du pré-emballeur,
- les symboles et indications de dangers :
 - phrases de risques (phrases -R) : numérotées de 1 à 65
 - conseils de prudence (phrases -S) : numérotées de 1 à 64

- combinaisons éventuelles de phrases de risques et de conseils de prudence.
- pictogrammes relatifs :
 - aux propriétés physico- chimiques
 - aux propriétés toxicologiques
 - aux effets sur l'environnement ^[12].





Pictogrammes relatifs aux propriétés physico-chimiques			
 <p>Explosif</p>	<p>Pouvant exploser sous l'effet de la flamme ou d'un choc violent.</p>	 <p>Facilement inflammable</p>	<p>Pouvant s'enflammer facilement.</p>
 <p>Comburant</p>	<p>Présentant, au contact d'autres substances, notamment inflammables une réaction fortement exothermique.</p>	 <p>Extrêmement inflammable</p>	<p>Pouvant s'enflammer très facilement.</p>

Tableau 1 : Pictogrammes relatifs aux propriétés physico-chimiques ^[13].






Pictogrammes relatifs aux propriétés toxicologiques			
 <p>Nocif</p>	<p>Pouvant, par inhalation, ingestion ou pénétration cutanée entrainer la mort ou nuire à la santé de manière aiguë ou chronique.</p>	 <p>Irritant</p>	<p>Non corrosif mais pouvant, par contact immédiat, prolongé ou répété avec la peau ou les muqueuses provoquer une réaction inflammatoire.</p>
 <p>Toxique</p>	<p>Entrainant la mort par inhalation, ingestion ou pénétration cutanée en petites quantités, ou nuisant à la santé de manière aiguë ou chronique.</p>	 <p>Corrosif</p>	<p>Pouvant, en contact avec des tissus vivants exercer une action destructrice sur ces derniers.</p>
 <p>Très toxique</p>	<p>Entrainant la mort par inhalation, ingestion ou pénétration cutanée en très petites quantités, ou nuisant à la santé de manière aiguë ou chronique.</p>		

Tableau 2 : Pictogrammes relatifs aux propriétés toxicologiques^[13].


Pictogrammes relatifs aux effets sur l'environnement		
 <p>Dangereux pour l'environnement</p>	<p>Pouvant présenter un risque immédiat ou différé pour une ou plusieurs composantes de l'environnement.</p>	

Tableau 3 : Pictogrammes relatifs aux effets sur l'environnement^[13].

Depuis quelques années, ces symboles coexistent avec un nouveau système d'étiquetage élaboré par l'Organisation des Nations Unies. Ce dernier - le SGH (Système Général Harmonisé) - va progressivement remplacer la nomenclature actuelle et comprend un ensemble de recommandations élaborées au niveau international. Il a pour but d'harmonier les critères de classifications qui permettent d'identifier les dangers des produits chimiques ainsi que les éléments de communication sur ces dangers (contenu de l'étiquette et de la fiche de données de sécurité). Au 1^{er} juin 2015, toutes les étiquettes de mélanges devront obligatoirement être conformes à la nouvelle réglementation.

Pendant la période de transition, il ne devra pas y avoir de double affichage sur un même flacon ; les fabricants seront libres d'utiliser l'une ou l'autre des réglementations, de préférence la nouvelle. Les fiches de données de sécurité doivent par contre présenter les catégories de dangers dans les deux nomenclatures, de manière à habituer les utilisateurs. L'arrivée de ce nouveau système va en effet imposer de nouveaux éléments de communication et d'étiquetage ; les pictogrammes vont évoluer, et les phrases de risque et de prudence vont être reconsidérées (phrases H et P), avec une nouvelle liste des différents dangers plus complète ^[14,15].





	<ul style="list-style-type: none"> • Toxicité aiguë, catégorie 1, 2, 3
	<ul style="list-style-type: none"> • Toxicité aiguë, catégorie 4 • Toxicité spécifique pour certains organes cibles - exposition unique, catégorie 3 • ...
	<ul style="list-style-type: none"> • Mutagénicité sur les cellules germinales, catégories 1A, 1B, 2 • Cancérogénicité, catégories 1A, 1B, 2 • Toxicité pour la reproduction, catégories 1A, 1B, 2 • ...
	<ul style="list-style-type: none"> • Dangers pour le milieu aquatique - Danger aigu, catégorie 1 • Dangers pour le milieu aquatique - Danger chronique, catégories 1, 2

Tableau 4 : Exemples de nouveaux pictogrammes du système SGH.

En plus d'harmoniser les systèmes de classification et d'étiquetage, le SGH fournira aux pays qui n'en ont pas encore un cadre reconnu pour informer sur les dangers des produits chimiques. Ce système est déjà en vigueur pour les substances chimiques pures, ainsi que pour toutes les substances et mélanges nouveaux sur le marché [14,15].

5. DONNEES STATISTIQUES

5.1 Repères dans le monde et en Europe

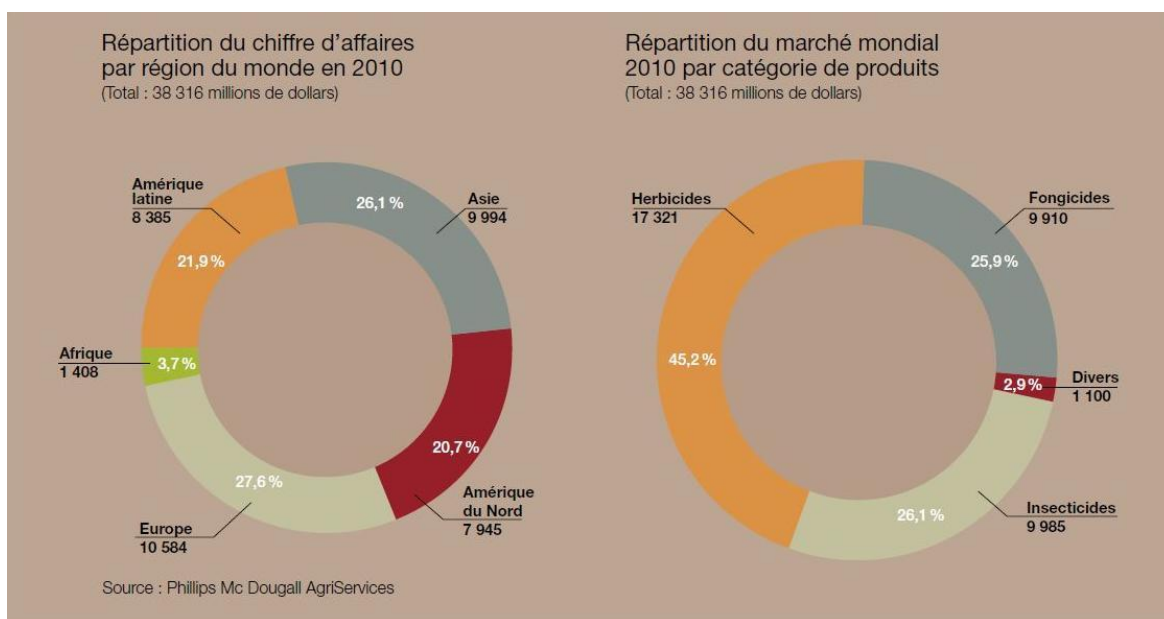


Figure 2 : Répartition du chiffre d'affaires par région du monde et du marché mondial par catégorie de produits en 2010 [16].

On compte plus de 300 matières actives homologuées entrant dans la composition de près de 3000 spécialités commerciales utilisées en agriculture.

En Europe et en Amérique du Nord, les herbicides représentent 70 à 80 % des produits utilisés (notamment à cause de la forte augmentation des cultures de maïs) tandis que sous les tropiques, ce sont plutôt les insecticides qui sont majoritairement répandus (50 % des produits appliqués) [16,17].

5.2 La consommation en France

5.2.1 Situation de la France en Europe et dans le monde

La France est le 4^e consommateur mondial de phytosanitaires (loin derrière les États-Unis et derrière le Japon et le Brésil) et le 1^{er} utilisateur en Europe en termes de volume total (34 % des consommations de l'Europe des 15 en 2001).

Trois pays, la France, l'Italie et l'Espagne, représentent à eux seul près des deux tiers des utilisations européennes ; ce pourcentage atteint plus de 80 % si l'on rajoute l'Allemagne et le Portugal. La France utilise elle-même plus d'un tiers des produits vendus en Europe, et est le plus gros utilisateur de fongicides, d'herbicides et de produits divers. Il est cependant important de relativiser ces chiffres : si la France se trouve devant les autres pays quant à sa consommation de pesticides, c'est aussi parce qu'elle est le premier producteur agricole de l'Union, et qu'elle dispose de la plus grande surface agricole utilisée. Rapportée à l'hectare, la consommation française se trouve dans une position moyenne^[18].

Le profil de pesticides utilisés varie selon les pays : la consommation de fongicides et d'insecticides est ainsi beaucoup plus faible dans les pays "froids" (Suède, Finlande, Danemark, Irlande), que dans les pays de l'Europe du sud (Italie, Espagne, Portugal Grèce et France), du fait notamment de l'importance des cultures légumières, de l'arboriculture et de la vigne dans ces pays^[18].

Les herbicides et les fongicides constituent la majorité du marché phytosanitaire français, avec respectivement 836 et 797 millions d'euros en 2009. Les insecticides et les divers autres produits représentent quant à eux 132 et 252 millions d'euros^[16].

5.2.2 Répartition des usages

L'agriculture est de loin le premier utilisateur de pesticides en France, représentant à elle seule 90 % des utilisations totales. Le reste de la consommation se répartit entre les utilisations privées par les particuliers

(environ 8 % du total), et les utilisations publiques pour les espaces verts (entretien des espaces verts des collectivités locales, voiries, réseau SNCF, etc.).

Les produits utilisés diffèrent sensiblement selon les utilisateurs. Les fongicides sont ainsi massivement utilisés en agriculture (56 % des produits), tandis que les herbicides représentent presque 90 % des produits utilisés pour l'entretien des jardins et des espaces verts [19].

5.2.3 Evolution des consommations

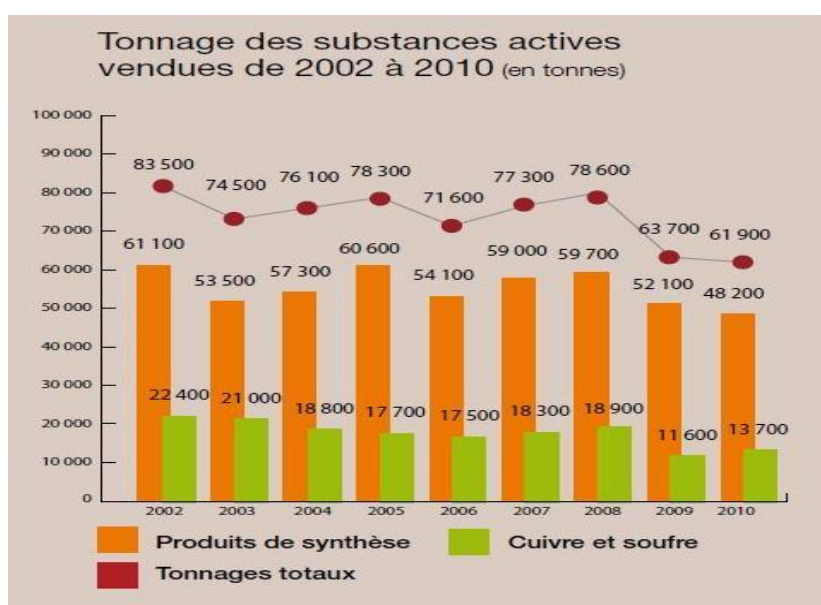


Figure 3 : Tonnage des substances actives vendues de 2002 à 2010 [16].

L'évolution des tonnages annuels montre une diminution globale de l'utilisation des pesticides depuis le début des années 2000. Il faut toutefois prendre soin d'interpréter ces données avec précaution, car la forte diminution des usages du cuivre et du soufre (-40 %), a - compte-tenu de leur part dans la consommation totale - beaucoup pesé dans la balance. Cette tendance devrait néanmoins se confirmer dans les années à venir grâce à l'apparition de nouvelles molécules actives à de très faibles "doses hectare", et grâce aux différentes mesures mises en œuvre pour réduire les usages (interdiction d'usage de molécules appliquées à de fortes quantités par hectare, réduction des doses appliquée, etc.) [5,16].

6. LES TECHNIQUES D'EMPLOI

La majorité des produits phytosanitaires se présente sous forme d'émulsions, de suspensions ou de poudres ou microgranulés solubles dans l'eau ; une minorité est disponible sous forme de granulés "prêt à l'emploi" : c'est le cas notamment des molluscicides et des insecticides utilisés en traitement des sols, ainsi que des appâts raticides et souricides.

L'ajout d'additifs est par ailleurs fréquent dans les formulations commerciales : ils permettent aux préparations d'être plus stables ou de mieux adhérer aux végétaux traités, favorisant ainsi l'efficacité biologique des substances actives. Dans une optique de réduction des doses à l'hectare préconisées, les agriculteurs peuvent également apporter des adjuvants à certains produits lors de leur application. Ces adjuvants sont en général des mouillants – appelés aussi surfactants ou tensioactifs – ou des huiles minérales ou végétales.

Au même titre que la substance active, la formulation, les additifs ou les adjuvants peuvent avoir une influence sur le potentiel toxique de la préparation. Ainsi, certaines spécialités fongicides à base de triforine, renfermaient jusqu'à une date récente un mélange de diméthylformamide et de N-méthylpyrrolidone, solvants bien plus toxiques que la substance active.

En favorisant le contact avec les substances actives au moment de la préparation des bouillies et le passage transcutané, la présence d'additifs et d'adjuvants peut elle aussi avoir des conséquences sur l'exposition des travailleurs ^[6].

6.1 Procédés de pulvérisation

Les produits phytosanitaires, quelles que soient leurs propriétés physico-chimiques et leur formulation, sont pour la plupart destinés à être mis en œuvre à l'aide d'un pulvérisateur après dilution aqueuse. L'eau joue un rôle vecteur mais permet également d'assurer une répartition homogène dans la cuve, puis sur le terrain, d'utiliser une quantité de substance active relativement faible et suffisante pour être efficace.

Les orifices calibrés du pulvérisateur – les buses – doivent fragmenter la bouillie en gouttes plus ou moins fines et les véhiculer jusqu'à la végétation cible.

Pour transporter le moins d'eau possible, la tendance actuelle est d'assurer une bonne répartition de la bouillie avec le minimum d'eau. Les volumes pulvérisés à l'hectare ont donc tendance à diminuer. En grandes cultures, on est passé de 800 litres par hectare dans les années soixante à 200 à 300 litres par hectare en 2000. Cette diminution des volumes n'a été possible que grâce à une plus grande maîtrise d'un matériel de pulvérisation plus performant.

Quatre types d'appareils correspondent aux principaux procédés de pulvérisation :

- **les pulvérisateurs à pression de liquide et à "jet projeté"** : le liquide mis sous pression par une pompe est divisé en gouttes par l'intermédiaire de buses. Les buses sont disposées à équidistance sur une rampe de 3 à 48 mètres ;
- **les pulvérisateurs à pression de liquide et à "jet porté", souvent appelés "atomiseurs"** : le liquide mis en pression par une pompe arrive sur des buses disposées en arc de cercle à la périphérie d'un ventilateur à grand débit, ce qui permet une plus grande portée et une meilleure pénétration des gouttelettes dans la végétation ;
- **les pulvérisateurs pneumatiques** : un flux d'air à grande vitesse obtenu par un puissant ventilateur transforme le liquide en fines gouttelettes, ce qui permet également une pulvérisation sur des distances importantes ;
- **les pulvérisateurs centrifuges à "jet porté"** : le liquide est acheminé au centre d'un disque crénelé tournant à grande vitesse, qui fractionne le liquide et projette les gouttes ; ils sont très peu répandus en France ^[6].

Principaux types de pulvérisateurs

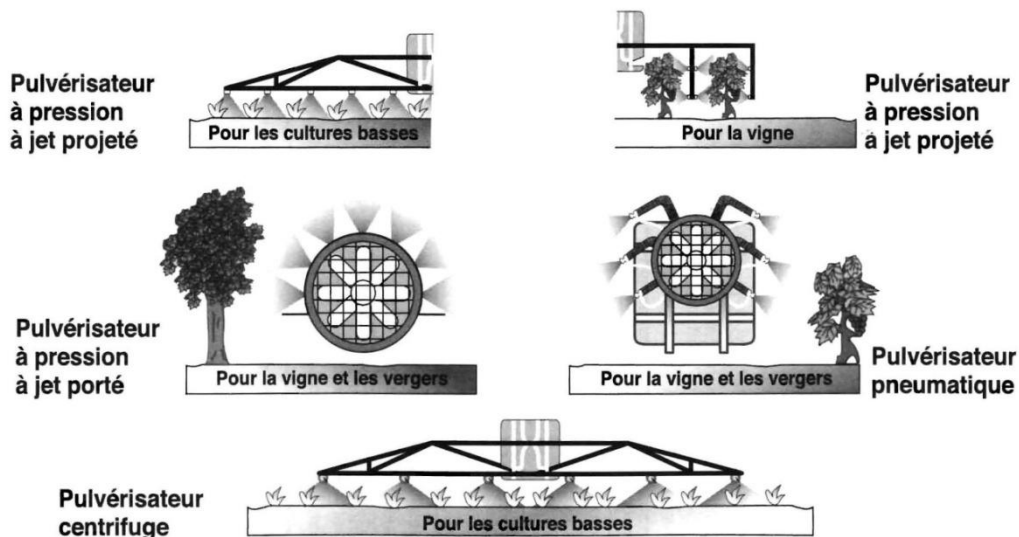


Figure 4 : Les principaux types de pulvérisateurs^[6].

D'une manière générale, le pouvoir couvrant d'une pulvérisation est d'autant plus grand que le diamètre moyen des gouttes est petit. La taille des gouttelettes et leur spectre de répartition dépendent du type de pulvérisateur, du type et du calibre des buses ainsi que de la pression mise en œuvre. Ces facteurs sont capitaux pour l'efficacité agronomique du traitement mais conditionnent aussi de manière non négligeable l'exposition des opérateurs. En pulvérisation prolongée, on admet usuellement que la répartition des gouttelettes est la suivante :

- 50 à 70 % des particules ont un diamètre compris entre 100 et 300 μm ; elles "s'accrochent" bien sur la végétation,
- 20 à 30 % ont une taille supérieure à 300 μm ; elles sont perdues car mal retenues par les plantes,
- 5 à 10 % ont un calibre compris entre 15 et 100 μm ; ce sont les plus dangereuses car elles se rapprochent de la taille des particules inhalables – 5 μm et moins – et sont susceptibles d'être secondairement dégluties par l'opérateur ; elles peuvent également être à l'origine de phénomènes d'évaporation. L'emploi de pressions excessives avec les pulvérisateurs pneumatiques peut considérablement augmenter leur proportion^[6].

Type de pulvérisateur	Cultures cibles	Tailles des gouttelettes (μm)
A jet projeté	Cultures basses (tous traitements) et vigne (désherbage)	15 à 500 (prédominance des plus grosses)
A jet porté	Vigne et vergers (insecticides et fongicides)	150 à 400 (prédominance des plus petites)
Pneumatique	Vigne et verger (insecticides et fongicides)	50 à 150
Centrifuge à jet projeté	Cultures basses (tous traitements)	Environ 50 (variable selon la vitesse de rotation)

Tableau 5 : Domaines d'utilisation et taille des gouttelettes générées par les principaux types de pulvérisateurs utilisés en agriculture [6].

En dehors des appareils portatifs, utilisés principalement par les jardiniers, les maraîchers, les serristes, et des traitements par aéronef, l'essentiel de la pulvérisation se fait au moyen de pulvérisateurs automoteurs ou de pulvérisateurs traînés ou portés par un tracteur agricole.

Des équipements, prévus sur les appareils neufs, sont venus ces dernières années diminuer le risque de contact avec les produits : mélangeur/incorporeur, dispositif de mesure du volume d'eau versé dans la cuve, moyens de commande et de contrôle à distance, lave-mains avec réserve d'eau propre...

Pour réussir ses traitements phytosanitaires, l'utilisateur doit avoir un pulvérisateur nettoyé, entretenu régulièrement, contrôlé, réglé et obligatoirement étalonné. L'étalonnage a pour but de déterminer le volume de bouillie pulvérisé à l'hectare pour un type de buse, une pression et une vitesse d'avancement donnés [6].

6.2 Préparation des bouillies et application des produits

La préparation de la bouillie consiste à mélanger la quantité de matière active nécessaire au traitement d'une surface donnée avec de l'eau d'application : c'est une phase où l'exposition est potentiellement importante car le produit est manipulé à l'état concentré. L'agriculteur doit calculer de manière précise la quantité de bouillie désirée et surveiller toute l'opération de remplissage. Des équipements de protection individuelle, des systèmes de sécurité anti-débordement ou anti-retour, l'aménagement d'un poste de remplissage, un dispositif de rinçage des bidons... limitent les risques pour l'opérateur et évitent les contaminations de l'environnement.

L'efficacité du traitement et la maîtrise des risques imposent également de tenir compte des conditions climatiques. Il est recommandé de ne pulvériser que si le vent est inférieur à 12 km/heure et d'éviter les heures les plus chaudes (température supérieure à 25°C). D'où les conseils de traiter de préférence le matin - mais en l'absence de rosée - et en fin de journée. L'adhésion des agriculteurs devrait être acquise dans la mesure où les conditions les plus sécurisantes pour eux sont aussi les plus propices à l'efficacité agronomique.

Des précautions sont également à prendre après le traitement : élimination de la bouillie non utilisée par un passage, après dilution, sur la parcelle déjà traitée, rinçage des circuits de bouillie au champ, nettoyage du pulvérisateur au poste de remplissage (avec récupération si possible des eaux de lavage), stockage et élimination des emballages vidés et rincés...^[6]

6.3 Conditions particulières d'utilisation

L'utilisation itérative d'insecticides et de fongicides en maraîchage et en horticulture sous serre, ainsi que la désinfection de bâtiments d'élevage ou de cellules de stockage, imposent une protection individuelle complète de l'opérateur qui pulvérise mais aussi, dans la mesure du possible, une aération des locaux et le respect d'un délai de rentrée minimum avant le retour des autres intervenants dans l'unité traitée. Les délais classiques de quelques heures, par exemple la nuit

qui sépare le traitement du soir du lendemain matin, sont généralement suffisants pour éviter la contamination par inhalation. Le port de gants pour manipuler les plantes et surtout leurs supports – les pots – est nécessaire beaucoup plus longtemps pour éviter une pénétration cutanée des produits. En pratique, cela revient à se protéger en permanence les mains durant les périodes de traitement, précaution valable également chaque fois qu'il y a une intervention manuelle sur des plantes traitées, y compris en plein air.

Les traitements avec des atomiseurs en arboriculture peuvent provoquer par effet de voûte une exposition proche de celle d'une pulvérisation en local clos et doivent donc conduire aux mêmes mesures préventives.

Les traitements par voie aérienne (hélicoptère, avion ou ULM) se font habituellement avec des substances actives fortement concentrées – moins de 10 litres de bouillie pulvérisés à l'hectare – et avec l'utilisation d'adjuvants tels que des "alourdisseurs". La protection du pilote sera fonction du type et de la qualité de son isolation par rapport aux produits pulvérisés. Des consignes strictes doivent empêcher toute présence humaine à proximité des parcelles traitées ^[6]. Bien qu'officiellement interdites depuis 2009, ces pratiques se poursuivent encore sur le territoire français grâce à l'attribution régulière de dérogations préfectorales (800 opérations recensées en 2012). Les Antilles, l'Aquitaine et la Champagne sont les principales régions concernées ^[20].

LE GLYPHOSATE

1. PRESENTATION

1.1 L'histoire du glyphosate

Le glyphosate, ou N-phosphonométhyl glycine, est un herbicide à large spectre appartenant à la famille des aminophosphonates. C'est un analogue de la glycine, un acide aminé naturel sur lequel on a substitué un atome d'hydrogène par un groupement phosphonométhyle au niveau de la fonction amine primaire (R-NH₂)^[3,6].

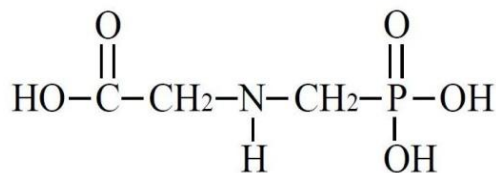


Figure 5: Structure chimique du glyphosate.

A l'heure actuelle, on ne connaît pas de processus enzymatique capable d'effectuer cette substitution. Le glyphosate est donc une molécule de synthèse. Le premier à l'avoir mis au point est Henri Martin à Schaffhouse (Suisse) en 1950, mais ce n'est que deux décennies plus tard, alors qu'on le considérait comme un produit d'intérêt secondaire, que ses propriétés herbicides furent découvertes. John E. Franz, un chimiste du groupe Monsanto, fut ainsi le premier à les décrire en 1970^[21,22].

La firme américaine commercialisera la première spécialité à base de glyphosate quatre ans plus tard, en 1974, sous le nom de Roundup[®] (un mot qui signifie littéralement "rafle" en anglais). Le produit était initialement réservé aux agriculteurs, mais connut un tel succès que Monsanto décida d'en élargir l'accès aux jardiniers amateurs en 1988^[22,23].

En quelques années, le Roundup® deviendra l'herbicide le plus utilisé à travers le monde. Ses ventes continuent encore aujourd'hui de progresser, dopées par la mise au point et la diffusion des cultures génétiquement modifiées à la fin des années 1990. Les scientifiques ont en effet tiré profit de son absence de sélectivité et mis au point des souches - dites "Roundup Ready" - capables de lui résister ; grâce à ces semences, les agriculteurs peuvent traiter l'intégralité de leurs parcelles sans affecter la plante cultivée.

Le brevet détenu par Monsanto est tombé dans le domaine public en 2000, et le glyphosate est désormais commercialisé par un grand nombre de firmes sous différentes formulations et sous différents noms de marques dans plus de 100 pays à travers le monde ^[22].

✓ Quelques chiffres :

- Le glyphosate représente à lui seul 20 % du marché des herbicides ; le chiffre d'affaires de ses ventes avoisinait 22 milliards de dollars en 2008 ^[24].
- Il s'en est vendu un million de tonnes en 2010 contre 200 000 tonnes en 2000 ; sa consommation a donc été multipliée par cinq lors des dix dernières années.
- En 2007, la surface consacrée aux cultures génétiquement modifiées dans le monde représentait 92,5 millions d'hectares. Les souches dotées d'un gène de tolérance au glyphosate occupaient plus de 80 % de cet espace ^[25].

1.2 Mode d'action dans la plante

Le glyphosate est un herbicide de post-émergence, non sélectif, avec un large spectre d'activité sur les plantes annuelles ou pérennes. Il est absorbé par la plante au niveau des feuilles puis est rapidement véhiculé par la sève jusqu'à l'extrémité des racines et des rhizomes ^[8,26].

Le caractère non sélectif de son activité herbicide a particulièrement séduit les chercheurs et sa découverte a été suivie par de multiples études biochimiques visant à élucider son mécanisme d'action.

C'est ainsi qu'en 1980, la cible du glyphosate fut identifiée ; il s'agit de la 5-énolpyruvylshikimate-3-phosphate synthétase (EPSPS), une enzyme située majoritairement dans les chloroplastes et essentielle à la synthèse des acides aminés aromatiques (phénylalanine, tyrosine, tryptophane). Cette voie métabolique n'existe pas chez les insectes, les poissons, les oiseaux et les mammifères y compris l'homme. Le mode d'action du glyphosate n'est donc pas applicable à ces espèces.

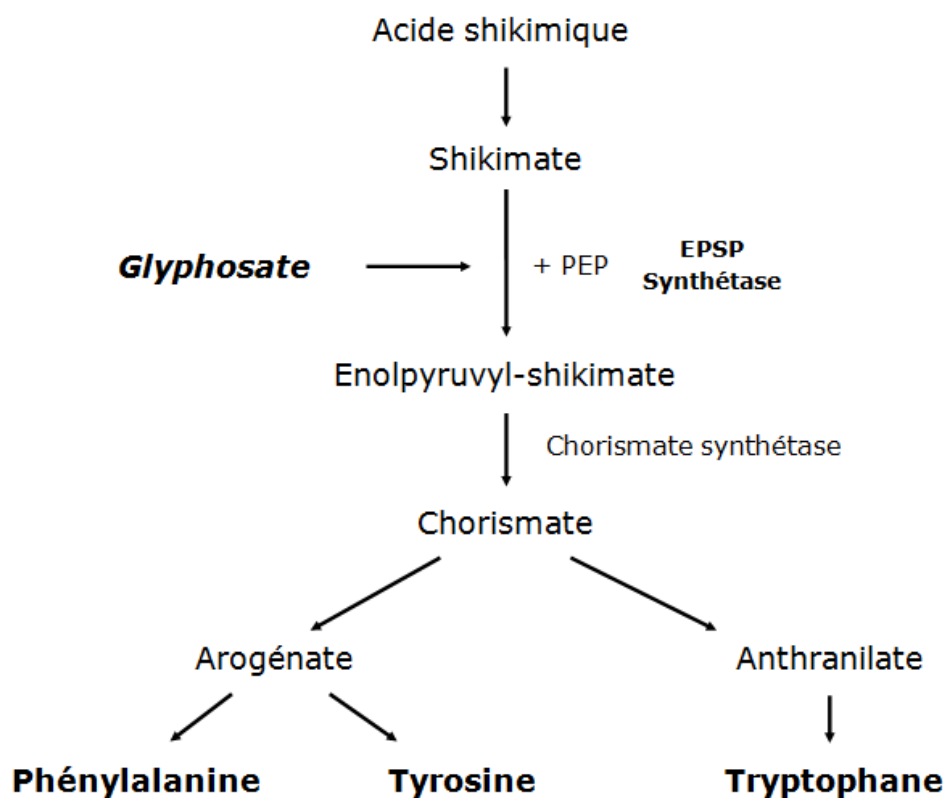


Figure 6 : Mécanisme d'action du glyphosate : inhibition de la 5-énolpyruvylshikimate-3-phosphate synthétase.

Il est à préciser que de faibles concentrations de produit donnent de meilleurs résultats que de fortes concentrations quant à leur effet herbicide.

En effet, appliqué à de fortes concentrations le glyphosate tue les tissus avec lesquels il est en contact avant de pouvoir être transporté jusqu'à sa cible. De faibles concentrations vont par contre maintenir intactes les fonctions de transport interne au sein de la plante et lui permettre d'atteindre les racines.

Une fois sa cible atteinte, le glyphosate provoque une diminution de la concentration des acides aminés aromatiques ainsi qu'une diminution du taux de synthèse protéique de la chlorophylle et de certaines hormones. La cessation de la croissance qui en découle est alors suivie de la nécrose des tissus qui aboutit à la mort de la plante ^[8,21].

1.3 Utilisations

L'activité herbicide du glyphosate offre de nombreuses possibilités d'utilisation. Non sélectif, il est en effet capable de contrôler la présence de n'importe quelle plante adventice et permet d'éviter la multiplication des traitements. Cet aspect pratique fait de lui un herbicide très apprécié, aussi bien par les professionnels (agriculteurs, employés des collectivités, paysagistes...) que par les particuliers.

✓ Utilisations agricoles

En agriculture, les cultivateurs ont principalement recours à son utilisation pour éliminer une concurrence herbacée ; il peut être utilisé :

- dans les vergers, les vignobles, et de nombreuses plantations arboricoles (conifères, thé, café, bananes, caoutchouc, cacao ...) ;
- pour le désherbage des zones cultivées avant germination (cultures légumières, betteraves, soja, céréales, coton...) ;
- sur les zones non cultivées que l'on souhaite mettre en jachère ;
- pour la dessiccation qui précède certaines récoltes (coton, céréales, pois, haricots...) ;
- ou encore pour contrôler la pousse des drageons sur les arbres fruitiers ^[27].

Il permet de gérer efficacement les rotations des cultures, les cultures pérennes, les forêts, et depuis quelques années son utilisation est autorisée pour le traitement des souches génétiquement modifiées. Seule restriction d'usage en France, la destruction des plantes aquatiques et semi-aquatiques, pour laquelle on ne doit plus l'utiliser depuis août 2008.

✓ Utilisations non agricoles

Les agriculteurs ne sont pas les seuls à utiliser le glyphosate, puisque beaucoup de municipalités font appel à ce type de désherbant total pour nettoyer parcs et jardins publics, bords de routes et lieux divers.

Les services de l'équipement, la SNCF, ou EDF le pulvérisent pour désherber en bordures des voies de chemin de fer, aux abords de bâtiments, autour de certains panneaux de direction, ou à proximité d'ouvrages hydroélectriques.

Egalement accessible aux jardiniers amateurs, il peut être répandu dans les allées, autour des habitations ou des massifs de fleurs, le long des clôtures, et même dans le potager^[28].

1.4 Formulations

1.4.1 Les spécialités commerciales

Le glyphosate est disponible dans le commerce sous différentes formulations, aussi bien solides (granulés dispersibles), que liquides (solutions prêtes à l'emploi ou concentrés solubles à diluer). Dans la plupart d'entre elles, il se trouve sous forme de sel de manière à le rendre plus soluble dans l'eau. Le sel d'isopropylamine étant de loin le plus utilisé^[29].

Au 30 novembre 2011, 392 spécialités commerciales contenant du glyphosate avaient une autorisation de vente en France, dont 177 étaient accessibles aux jardiniers amateurs. En voici quelques exemples : le Glyphos[®] (Cheminova), le Komando[®] (Scotts), le Tchao[®] (Arysta lifescience), le Nomix[®] (Monsanto), ou le Roundup[®] (Monsanto) qui reste la gamme la plus utilisée à ce jour^[29].

Pour les professionnels, la gamme Roundup propose des produits sous formes liquides avec des concentrés solubles pouvant atteindre 450 grammes par litre de matière active (Roundup Flash[®], Roundup Max[®], Roundup TDI[®]). Les formes solides sont plus rares, elles contiennent jusqu'à 680 grammes de glyphosate par kilo, et se présentent généralement sous forme de granulés solubles dans l'eau (Roundup Energy[®], Roundup 680[®])^[29].

Pour le grand public, on retrouve en jardinerie des spécialités prêtes à l'emploi, diluées à 7,2 g/L (Roundup Express[®]), ou des formes concentrées à diluer soi même (Roundup 3 plus[®], Roundup Ultra[®]). Les concentrations en glyphosate varient dans ces dernières de 170 à 450 g/L^[29].

Toutes ces spécialités contiennent le glyphosate en tant que principe actif (le plus souvent sous forme de sel) auquel on a associé un ensemble de produits inertes en tant qu'herbicides : les adjuvants.

1.4.2 Les adjuvants

Leur but est d'améliorer les propriétés physico-chimiques et l'efficacité biologique des matières actives ; il peut s'agir de solvants, de dispersants, d'émulateurs ou encore de surfactants. Ces composés ne possèdent pas d'activité herbicide propre.

En France, toutes les formulations renfermant du glyphosate contiennent des surfactants. Ces derniers augmentent la surface de contact entre le produit pulvérisé et les feuilles et facilitent sa pénétration à travers la cuticule des plantes, ils sont donc indispensables à une activité herbicide optimale. On estime que sans eux, seulement 10 % de la quantité de glyphosate pulvérisée pénétreraient dans la plante^[8,30].

Les différents types de surfactants existants sont les amines grasses éthoxylées, les esters de phosphate, les alkyl-polyglucosides et les sels d'ammonium quaternaires propoxylés. Chacun a ses particularités et ses effets sur le plan physico-chimique, biologique et toxicologique^[31].

Dans les formulations de glyphosate, on retrouve principalement des surfactants issus des deux premières familles. La gamme Roundup® emploie surtout des amines grasses de suif éthoxylées ; la plus utilisée est la polyoxyéthylène amine (POEA), un détergent qui favorise la propagation des gouttelettes pulvérisées sur les feuilles et qui est retrouvé dans une proportion approximative de 15 %. Ainsi, les différents produits de la gamme Roundup® sont constitués de 14,5 à 75 % de sels de glyphosate, le reste de la formulation comptant une douzaine d'adjuvants principaux dont la composition est souvent maintenue secrète [26].

2. PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES

Généralités	
Formule brute	C ₃ H ₈ NO ₅ P
Masse molaire (g/mol)	169,08
Point de fusion	189,5°C
Densité (g/mL)	1,71
Etat physique	Poudre cristalline blanche, inodore
Solubilités et comportement analytique	
Solubilité dans l'eau	10,5 g/L à 20°C, pH = 2
Solubilités dans les solvants organiques	<ul style="list-style-type: none"> • acétate d'éthyle : 0.012 g/L à 20 °C • acétone : 0.078 g/L à 20 °C • dichlorométhane : 0.233 g/L à 20 °C • hexane : 0.026 g/L à 20 °C • méthanol : 0.231 g/L à 20 °C • octanol : 0.020 g/L à 20 °C • propane-2-ol : 0.020 g/L à 20 °C • toluène : 0.036 g/L à 20 °C
Coefficient de partage octanol/eau	Log P : -3,2 à 20°C, pH = 7
Constantes de dissociation à 20°C	pKa ₁ = 2,34 ; pKa ₂ = 5,73 ; pKa ₃ = 10,2
Autres données	
Tension de vapeur à 25°C	13,1 µPa
Constante de Henry à 25°C	2,10 x 10 ⁻⁷ Pa.m ³ .mole ⁻¹

Tableau 6 : Principales propriétés physiques du glyphosate [32,33].

Le glyphosate technique se présente sous la forme d'une poudre cristalline blanche inodore, modérément soluble dans l'eau et insoluble dans la plupart des solvants organiques (cf. tableau 6). Il s'agit d'un acide faible organique amphotère, qui peut se trouver sous différentes formes ionisées en fonction du pH. Sa tension de vapeur est faible.

D'un point de vue chimique, le glyphosate attaque le fer et l'acier galvanisé en libérant de l'hydrogène, et peut réagir vivement avec les bases fortes en une réaction exothermique. Il se décompose par combustion en dégageant des fumées toxiques qui contiennent notamment des oxydes d'azote, des oxydes de phosphore et des oxydes de carbone ^[34].

3. DEVENIR APRES PULVERISATION

3.1 Comportement dans la plante

Chez la plupart des végétaux, le glyphosate n'est que faiblement dégradé après absorption. On ne détecte par exemple aucune trace de métabolisme chez le chardon une semaine après pulvérisation, et il faut attendre 30 jours pour observer un début de dégradation (inférieur à 10 %) chez le liseron des champs. Cette stabilité métabolique permet à la molécule de disposer de tout le temps nécessaire pour atteindre l'extrémité des racines et exercer son effet ^[35,36].

Le seul métabolite significatif du glyphosate chez les végétaux est l'acide aminométhyl-phosphonique (AMPA). De façon générale, on retrouve donc classiquement dans les plantes traitées, une accumulation de glyphosate avec des traces plus ou moins importantes d'AMPA ^[36,37].

Jusqu'à la fin des années 90, le glyphosate n'était utilisé que sur les plantes adventices dans le but de les éliminer, la question de son accumulation dans le végétal ne posait donc pas de réels problèmes pour la santé humaine puisque ces plantes n'étaient pas destinées à la consommation.

Avec l'apparition des cultures Roundup Ready, cette problématique a pris un tout autre relief, les plantes tolérantes étant en effet susceptibles de l'absorber

et de l'accumuler davantage que leurs homologues non transgéniques. Leur métabolisme continue de fonctionner activement, et elles restent capables de le transporter vers les parties demandeuses d'assimilats photosynthétiques. On assiste chez ces plantes à une accumulation marquée du glyphosate et de son métabolite dans les organes destinés à être récoltés (graines, fruits, racines, tubercules). Il revient aux analystes de déterminer si cette accumulation est compatible ou non avec la sécurité toxicologique ^[36].

3.2 Comportement dans les sols

Le glyphosate se distribue en deux compartiments dans le sol : un labile, et l'autre non labile. L'importance de la nature des liaisons et la part respective de ces deux phases - variable en fonction des sols - conditionnent la disponibilité de la molécule et influent sur la vitesse de dégradation. Il est ainsi estimé qu'en phase labile, les demi-vies de dégradation du glyphosate sont comprises entre 6 et 9 jours, alors qu'en phase non labile, elles varieraient entre 222 et 835 jours ^[38].

Le glyphosate est principalement dégradé sous l'action de la microflore ; le phénomène est plus ou moins rapide en fonction de l'activité biologique des sols, et intervient selon un processus co-métabolique. Deux voies principales composent ce mécanisme :

- d'une part, l'action de certaines bactéries, qui vont scinder la liaison carbone-phosphore et libérer du phosphate. Les composés obtenus sont alors tout à fait métabolisables par les cellules et disparaissent dans le métabolisme général sans laisser de trace ;
- d'autre part, celle d'une enzyme, la glyphosate oxydo-réductase qui dégrade la molécule en respectant la liaison carbone-phosphore. Ce processus est le plus fréquent, il aboutit à la production d'acide amino-méthyl-phosphonique (AMPA) et à celle d'acide glyoxylique ^[36,37].

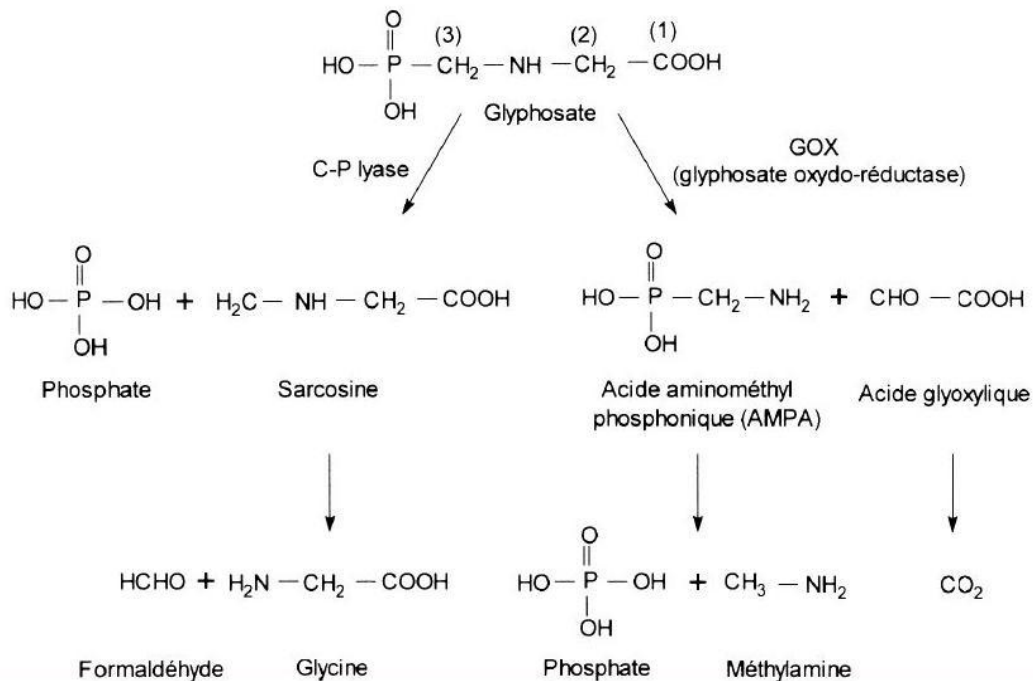


Figure 7 : Les voies de dégradation du glyphosate dans le sol^[36].

D'autres facteurs affectant l'adsorption ou l'activité microbienne sont également susceptible de modifier la cinétique de dégradation. Une diminution du pH aura par exemple tendance à augmenter la sorption et à réduire l'activité microbienne, influant ainsi fortement sur la vitesse d'élimination. De même, le rôle de la température peut avoir une forte influence, d'importantes variations saisonnières ont en effet pu être observées, avec un arrêt de la dissipation en hiver^[38].

Malgré tout, le glyphosate n'est pas considéré comme un produit persistant ; sa demi-vie d'élimination - bien que soumise à d'importante variations (allant de quelques jours à plusieurs mois) - se situerait le plus souvent entre 10 et 20 jours en conditions naturelles^[38]. L'AMPA connaît en revanche une dégradation beaucoup plus lente, et peine à s'éliminer de la plupart des sols. Les données concernant la persistance de ces deux produits sont répertoriées dans le tableau 7. Les résultats de plusieurs études menées en laboratoire et sur le terrain y figurent.

Persistence et demi-vies du glyphosate dans les sols		
DT ₅₀	Typique (littérature) :	12 jours
	Au laboratoire : (conditions aérobies, 20°C)	<ul style="list-style-type: none"> • 4 jours (sol : sable limoneux - pH : 6, 9) • 9 jours (sol : sable - pH : 6) • 25 jours (sol : limon fin - pH : 6,1) • 110 jours (sol : sable - pH : 7,2) • 180 jours (sol : limon sableux - pH : 7,5)
	Au champ :	<ul style="list-style-type: none"> • 5 - 21 jours (moyenne arithmétique : 11,25 - n=4 sols) • 11 - 63 jours (moyenne arithmétique : 30 - n=3 sols) • 1 - 130 jours (moyenne arithmétique : 39,125 - n=8 sols)
DT ₉₀	Au laboratoire : (conditions aérobies, 20°C)	<ul style="list-style-type: none"> • 40 jours (sol : sable limoneux - pH : 6, 9) • 83 jours (sol : sable - pH : 6,1) • 280 jours (sol : limon fin - pH : 6,1)
Persistence et demi-vies de l'AMPA dans les sols		
DT ₅₀	Typique (littérature) :	151 jours
	Au laboratoire :	-
	Au champ :	<ul style="list-style-type: none"> • 128 - 185 jours (moyenne arithmétique : 156,5 - n=2 sols) • 76 - 240 jours (moyenne arithmétique : 143 - n=7 sols)
DT ₉₀		-

Tableau 7 : Données sur la persistance du glyphosate et de l'AMPA dans les sols [32,33,39].

Remarque :

L'affichage de la mention "biodégradable" sur les spécialités commerciales à base de glyphosate a récemment été interdit en raison de demi-vies d'élimination pouvant atteindre plusieurs mois sur certains sols [40].

3.3 Comportement dans les eaux et contaminations

Comportement dans l'eau			
Solubilité	10,5 g/L à 20°C pH 2 (1050g/L pour le sel d'isopropylamine)		
Demi-vie	60 heures à 63 jours		
DT ₅₀ par photolyse dans l'eau à pH 7	Valeur	69 jours	stable
	Remarques	Sensible au pH : DT ₅₀ = 33 jours à pH 5, 77 jours à pH 9	
DT ₅₀ par hydrolyse dans l'eau à 20°C et pH 7	Valeur	> 30 jours	Très persistant
	Remarque	Stable de pH 5 à pH 8, à 25°C	

Tableau 8 : Comportement du glyphosate dans l'eau [33,34,41].

A l'instar des sols, la dégradation microbienne constitue le principal facteur de décomposition du glyphosate en milieu aquatique. La dégradation de la molécule y est généralement plus lente que sur terre - du fait de la moindre présence de microorganismes - et aboutit à la formation d'acide carbonique et d'AMPA [42].

✓ Contamination de la ressource en eau

La capacité du glyphosate à rejoindre les cours d'eau depuis les sols ou à contaminer les nappes phréatiques par lixiviation semble *a priori* faible. Sa forte adsorption et sa faible désorption, associées à sa rapide dégradation limitent en effet sa mobilité sous forme soluble, et conduisent à le considérer comme peu susceptible au lessivage [38,43]. Les observations de terrain paraissent cependant en contradiction avec ces caractéristiques : l'AMPA et le glyphosate occupent en effet respectivement la 1^{ère} et la 3^{ème} place parmi les pesticides les plus détectés dans les ressources en eau superficielles, et la 12^{ème} et 13^{ème} place dans le classement des eaux souterraines [40]. Les experts estiment que cette pollution serait due non pas au caractère particulièrement polluant du produit, mais à sa surconsommation et/ou à sa mauvaise utilisation par rapport aux conditions climatiques [38].

Mobilité à travers les sols et potentiel de lixiviation		
Kd	222	Légèrement mobile
Koc	1435	
Index GUS	- 0,49 (calculé)	Potentiel de lixiviation faible
Notes	<ul style="list-style-type: none"> • Variations Kd (dossier UE) : 5.3-810 mL/g ; Variations Koc : 884- 60000 mL/g ; Sols : 8 • La liaison aux particules du sol est plus forte sur les sols à pH neutre ou faible, ou à faibles niveaux de phosphate. 	

Tableau 9 : Mobilité du glyphosate à travers les sols et potentiel de contamination vis-à-vis de la ressource en eau [33].

Afin de limiter les risques de transfert liés à ces utilisations mal contrôlées, des guides de bonnes pratiques ont été mis en place ; ils conseillent notamment de ne pas traiter les fossés en eau, de respecter une zone non

traitée minimale de 5 mètres aux abords des cultures, et de raisonner les applications en fonction du risque de ruissellement (couverture du sol – salissement, couvert végétal, pente, prévisions météorologiques) ^[44]. Certaines communes ont également pris les devants et décidé de ne plus utiliser le glyphosate, l'agriculture étant loin d'être la seule responsable de la contamination de nos eaux. Il semblerait en effet que la principale source d'émission soit de nature non agricole, et provienne de son entrainement depuis les revêtements routiers vers les réseaux d'égouts et les eaux de surface après de fortes précipitations ^[45]. Il est à ce propos intéressant de noter qu'il existe une certaine périodicité quant aux origines de la pollution : les détections de glyphosate entre le mois d'avril et le mois de juin, ainsi que les détections d'AMPA entre juin et octobre correspondent à une application printanière, et seraient donc majoritairement d'origine non agricole. Les détections de glyphosate en octobre et d'AMPA en octobre et décembre seraient à l'inverse liées au déchaumage pratiqué par les agriculteurs avant le semis d'une nouvelle culture ^[46].

L'exemple du bassin hydrographique de la Meuse illustre la fréquence avec laquelle le glyphosate est aujourd'hui retrouvé dans les eaux de surface : les analyses pratiquées en 2008 sur les différents affluents du bassin ont en effet révélé sa présence dans 75 % des échantillons testés, et dans un peu plus de 92 % des échantillons prélevés dans les différentes stations d'épuration (eaux épurées). La teneur moyenne retrouvée était de 3,1 µg/L, alors que la limite fixée par le code de la santé publique dans les eaux destinées à la consommation humaine est de 0,1 µg/L pour chaque pesticide et chaque produit de dégradation ^[44].

Le bassin de la Meuse n'est malheureusement pas un cas isolé, puisque des résultats similaires ont été observés un peu partout sur le territoire et en Europe. Le glyphosate est à ce jour le principal responsable du déclassement de la qualité des eaux en métropole (dans près de 60 % des cas pour les eaux de surface) ^[47]. Entre 2003 et 2004, 250 analyses déclassantes des eaux superficielles ont été recensées pour L'AMPA et 76 pour le glyphosate avec des concentrations médianes de 3,0 et 3,6 µg/L retrouvées respectivement

pour chacun des deux composés ^[48]. Il convient malgré tout de préciser que l'AMPA peut avoir d'autres origines que la dégradation du glyphosate, en particulier la dégradation de détergents domestiques ^[49]. Ceci explique - outre sa plus grande persistance dans l'eau - qu'on le retrouve de manière plus fréquente. Au Danemark, la prise de conscience a été nationale, et a conduit à l'interdiction de tous les herbicides à base de glyphosate en septembre 2003 (même si certaines autorisations peuvent être données au cas par cas). Cette décision fut prise suite à une étude publiée par l'Institut de Recherche Géologique du Royaume qui révélait que les eaux souterraines contenaient cinq fois plus de glyphosate que le taux autorisé à l'époque. Hans Christian Schmidt, alors à la tête du ministère de l'environnement, justifiait cette mesure en disant que les "*Danois devraient pouvoir mettre leur cafetière en route le matin sans se préoccuper des pesticides*" ^[50].

Le traitement des eaux contaminées par le glyphosate est de plus très difficile, l'agence de l'eau Seine-Normandie le reconnaît : "*le glyphosate est présent dans l'eau potable à des concentrations supérieures à la norme car il n'est pas retenu par le charbon actif*". L'IGEPAC (Informations Générales sur l'Eau Potable et l'Assainissement des Communes) dénonce cette pollution "*pas toujours analysée*" et souligne que "*très peu de traitements de l'eau utilisent le charbon actif en dehors des très grandes villes*" ^[51]. Les données dont nous disposons indiquent toutefois que le glyphosate n'est que rarement retrouvé à des concentrations dépassant les limites de sécurité dans les eaux de distribution : entre 2001 et 2003, seul 0,6 % des échantillons testés dépassaient cette limite (3087 mesures) ^[47]. Il faut par ailleurs préciser que les normes fixées en Europe sont très basses, et que certains pays admettent des taux beaucoup plus élevés. Le seuil de potabilité fixé aux États-Unis est ainsi de 700 µg/L, soit 7000 fois plus que les concentrations admises en France ^[52].

3.4 Comportement dans l'atmosphère

Le glyphosate est faiblement volatile (pression de vapeur = 13,1 µPa) et de forte densité (1,71 g/mL), sa capacité à passer en phase gazeuse pour

rejoindre l'air ambiant après une pulvérisation semble ainsi plus tenir de la dérive des gouttelettes les plus fines qu'à sa vaporisation depuis les sols [38]. On ne connaît pas précisément le pourcentage de produit introduit dans l'atmosphère suite à une pulvérisation, mais il a été estimé que jusqu'à 0,7 % des quantités appliquées sur le terrain pourraient être extraites et se retrouver dans les précipitations. Il est également estimé qu'en moyenne, 97 % du glyphosate présent dans l'air serait éliminé par une pluviométrie hebdomadaire ≥ 30 mm [53].

Outre ces résultats, une étude américaine - menée dans les zones agricoles du Mississippi et de l'Iowa entre 2008 et 2011 - a fait part de taux de détection du glyphosate dans l'air et dans les eaux de pluie oscillant entre 60 et 100 %. Les concentrations mesurées dans les différents prélèvements variaient respectivement entre moins de 0,01 et 9,1 ng/m³ (échantillons d'air), et moins de 0,1 et 2,5 µg/L (échantillons de pluie). La fréquence de détection et les concentrations médianes et maximales dans l'air étaient similaires ou supérieures à celles observées dans le bassin du Mississippi pour d'autres herbicides de grande utilisation, alors que les concentrations retrouvées dans l'eau de pluie étaient comparativement plus importantes [53].

Une autre étude, réalisée en 2005 au Canada [54] a quant à elle mesuré la déposition atmosphérique du glyphosate et de l'AMPA sur trois sites du centre-est de l'Alberta. Les trois sites d'analyse ont détecté la présence de l'herbicide durant toute la période d'échantillonnage, avec des taux de dépôt allant de moins de 0,001 à 1,51 µg/m²/jour. Cette étude a permis de déterminer que le glyphosate était transporté en association avec des particules de l'air (poussières) et non sous forme de vapeur. Le fait qu'on le retrouve dans les précipitations serait donc plus probablement dû à son association à des particules de poussières entraînées vers le sol lors des épisodes pluvieux qu'à sa dissolution dans l'eau de pluie.

En France, le programme PHYTO AIR a recherché à titre expérimental la présence de glyphosate dans la zone périurbaine de Caudry (Nord) [55]. Sa présence a été détectée dans 14 % des prélèvements et uniquement en période

estivale, avec une valeur maximale de 0,19 ng/m³ (n = 59, échantillonnage réalisé entre mars et novembre 2004, seuil de quantification = 0,1 ng/m³). A titre de comparaison, l'agence de protection de l'environnement américaine affirme que la concentration admissible dans l'air serait de 350 000 ng/m³.

Des expériences menées en soufflerie ^[56] ont par ailleurs permis l'estimation de la taille des gouttelettes produites lors des épandages aériens ainsi que l'évaluation de leurs spectres d'émission. Il a été constaté au cours de ces travaux que les gouttelettes provenant des mélanges en cuve étaient considérablement plus fines que les gouttelettes d'eau seule, et ceci d'autant plus que la vitesse de l'avion augmentait. Le diamètre moyen enregistré pour un mélange contenant 44 % de glyphosate était de 128 µm.

En dépit cette relative finesse, les résultats de la modélisation ont conduit les auteurs à avancer que la dérive sur de longues portées était faible, et que la plupart des gouttelettes se déposeront dans un périmètre relativement proche de la zone d'application. Ils concluent en affirmant que lorsque le vent souffle à moins de 9 km/h (le maximum modélisé), le potentiel de dérive serait considérablement réduit ^[56]. Il est en réalité difficile d'apporter une réponse concrète à cette question, et ce potentiel peut varier de façon notable sur le terrain : parmi les facteurs susceptibles d'augmenter la distance de dérive, on recensera les techniques d'application aériennes, les vents au-delà de 10 km/h, le calibre des buses, ou des conditions de grand calme (lorsqu'il n'y a pas suffisamment de turbulences pour conduire les gouttelettes jusqu'au feuillage des plantes) ^[57]. Les propos tenus après ces expériences méritent donc d'être nuancés, car encore faut-il qu'en conditions réelles l'épandage soit réalisé avec suffisamment de précision et par vent faible pour garantir une sécurité maximale et limiter les risques d'exposition accidentelle.

Au-delà de ces résultats, le potentiel de dérive peut être estimé à partir des données recueillies après pulvérisation. Ces données sont répertoriées dans le tableau 10 et classées en fonction des techniques d'application. Leur examen indique que le produit est capable de migrer sur de longues distances, notamment lorsqu'il est appliqué par voie aérienne.

Informations relatives à la dérive après pulvérisation	
Type d'application	Observations
Au sol	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalité des semis à 20 mètres sous le vent avec un pulvérisateur monté sur tracteur. • Mortalité des espèces sensibles à 40 mètres. • Présence de résidus de glyphosate à 400 mètres sous le vent. • Quantité de produit se déplaçant hors du site ciblé : 14 - 78 %
Par hélicoptère	<ul style="list-style-type: none"> • Détection de résidus de glyphosate à 200 mètres des zones ciblées. (distance d'arrêt des mesures, la distance réelle maximale n'est pas connue) - Sites forestiers / Canada. • Détection de résidus de glyphosate à 800 mètres sous le vent (distance d'arrêt des mesures) - Californie. • Lésions de certaines plantes situées à 400 mètres de la zone d'application - Californie. • Quantité de produit se déplaçant hors du site ciblé : 41 - 82 %
Par avion	<ul style="list-style-type: none"> • Détection de glyphosate dans trois études Canadiennes à 200, 300 et 400 mètres des zones cibles (distances respectives d'arrêt des mesures) - Sites forestiers / Canada. • Détection de glyphosate à 800 mètres sous le vent après application par avion (distance d'arrêt des mesures). Pleins champs / Californie. • Quantité de produit se déplaçant hors du site ciblé : non renseignée. <p>La dérive sur les plus longues distances survient après les applications par avion. Une des études canadiennes a calculé qu'il faudrait une zone tampon de 75 à 1200 mètres autour des champs pour protéger la végétation non cible.</p>

Tableau 10 : Observations sur la dérive du glyphosate pour les trois types d'applications les plus fréquents en grandes cultures^[57].

4. EXPOSITION HUMAINE AU GLYPHOSATE

4.1 Principales voies de contamination

Outre l'exposition alimentaire résiduelle et certaines expositions accidentelles résultant de pulvérisations aéroportées, la plupart des contaminations par le glyphosate impliquent les personnes manipulant directement l'herbicide, qu'il s'agisse de professionnels ou de jardiniers amateurs. La pénétration dans l'organisme peut se faire par la peau, les voies respiratoires (inhalation de gouttelettes) ou le tube digestif. Une pénétration conjonctivale est également possible en cas de projection oculaire accidentelle^[1].

Chez les particuliers comme chez les agriculteurs, l'exposition cutanée reste la principale voie de contamination. Elle survient généralement lors des phases de pulvérisation, de mélange, ou de nettoyage, mais peut aussi avoir lieu lors de contacts avec le sol et les plantes sur lesquelles le produit a été appliqué. La fabrication, le transport, le stockage ou l'élimination sont également sujets à une exposition des travailleurs ^[58]. Le contact avec les mains, notamment lors de la phase de préparation de la bouillie où l'on manipule le produit à l'état concentré, représente le mode de contamination quantitativement le plus important ^[1].

La contamination digestive au cours de l'exposition professionnelle - à l'exclusion des ingestions accidentelles ou volontaires - résulte quant à elle plutôt d'un défaut d'hygiène individuelle (manger ou boire sans se laver les mains, fumer, se ronger les ongles...) et / ou d'une déglutition secondaire des gouttelettes d'aérosol inhalées ^[1]. En pratique, les études de terrain montrent la grande difficulté pour un opérateur isolé de ne pas se contaminer au contact du matériel souillé ou des végétaux traités ^[1].

4.2 Quantification de l'exposition chez différentes populations

La quantification de l'exposition à laquelle chaque individu est susceptible d'être confronté est nécessaire à l'évaluation du risque qu'un produit peut présenter pour la santé. Trois cas bien distincts doivent ainsi être pris en compte pour le glyphosate :

- l'exposition des consommateurs *via* la nourriture et l'eau de boisson ;
- l'exposition des applicateurs (fermiers ou applicateurs professionnels) à la formulation concentrée durant le mélange et le remplissage, et à la bouillie durant la pulvérisation en champs ;
- l'exposition de la population générale lors des utilisations privées (cours et jardins) ^[59].

Ces trois cas de figure sont discutés ci-après.

4.2.1 Evaluation du risque pour les consommateurs

L'exposition de la population générale aux pesticides se caractérise par des expositions à faibles doses répétées dans le temps. Selon l'OMS, l'alimentation constituerait la principale source d'exposition dans la population générale ^[60]. L'utilisation des produits phytosanitaires pour la protection des cultures entraîne en effet de façon inévitable la présence de résidus dans les aliments que chacun peut être amené à consommer.

✓ Présence dans les aliments et contaminations résiduelles

Une enquête réalisée en 2007 par l'Union Européenne sur la fréquence de détection des résidus de pesticides dans les aliments révélait que des traces de glyphosate avaient été décelées dans 9,54 % des échantillons analysés ^[52].

Au Danemark, des analyses réalisées sur des céréales à la fin des années 1990 ont détecté la présence de résidus de glyphosate et d'AMPA dans plus de la moitié des échantillons testés. La concentration moyenne en glyphosate dans les 46 échantillons de la récolte 1999 était de 0,11 mg/kg, contre 0,08 mg/kg dans les 49 échantillons de la récolte 1998 ^[52].

En Grande Bretagne, la recherche de ces résidus s'est elle aussi largement concentrée sur les produits d'origine céréalière, y compris le pain et la farine. Le glyphosate a été retrouvé de façon régulière, mais à des concentrations généralement situées en dessous des limites actuelles admises pour les aliments. Le comité de suivi des pesticides du Royaume-Uni a toutefois enregistré en 2006 un taux de glyphosate équivalent à 0,8 mg/kg dans un échantillon de farine de blé, soit 0,5 mg/kg au-dessus des limites tolérées. Une importante contamination résiduelle avait en outre, déjà été constatée cette année-là sur du tofu et du soja importés du Brésil. Six des huit échantillons alors testés contenaient des traces de l'herbicide. La plus haute concentration relevée lors de ces analyses était de 1,1 mg/kg ^[52].

La présence de résidus de glyphosate a également été rapportée sur des fraises, de la salade, des carottes ou de l'orge cultivées dans des champs

préalablement traités. Certaines de ces cultures avaient pourtant été semées un an après la pulvérisation du produit ^[61].

L'exposition des consommateurs est d'autant plus insidieuse, qu'en plus du problème évident généré par les aliments génétiquement modifiés (la présence de glyphosate a été signalée dans du soja transgénique à des teneurs atteignant 17 mg/kg ^[61]), une faille dans les lois de l'UE en matière d'étiquetage permet à la viande, aux produits laitiers et aux œufs provenant d'animaux alimentés avec ces produits, d'être vendus sans étiquetage particulier. Les produits génétiquement modifiés et les résidus de glyphosate avec lequel ils ont été traités passent ainsi dans la chaîne alimentaire à l'insu des consommateurs par le biais de l'alimentation animale. Des essais pratiqués par l'OMS et la FAO en 2005 sur des porcs nourris avec des aliments contenant du glyphosate et de l'AMPA avaient pourtant révélés que le glyphosate pouvait s'accumuler dans leurs viscères : aux doses les plus élevées (400 mg/kg), il a été décelé jusqu'à 0,72 mg/kg au niveau des foies, et jusqu'à 9,1 mg/kg au niveau des reins. Malgré cela, aucun échantillonnage n'a été pratiqué sur des produits d'origine animale dans l'Union Européenne ces dernières années, ni aux Etats-Unis, ce qui signifie que l'exposition des consommateurs n'a pas été suivie ces derniers temps ^[51].

✓ Les limites maximales de résidus

Les limites maximales de résidus (LMRs) sont les concentrations maximales de résidus de pesticides autorisées dans une alimentation humaine ou animale. Ces limites sont principalement des normes commerciales, mais elles sont aussi destinées à s'assurer que les résidus de pesticides ne posent pas un risque pour les consommateurs ^[52].

Les LMRs actuelles pour les résidus de glyphosate dans les aliments ont été adoptées par la FAO (Food and Agriculture Organization) et inscrites au Codex Alimentarius en 2006 ^[52]. Elles sont répertoriées dans le tableau 11, et concernent les niveaux combinés de glyphosate et d'AMPA.

Paradoxalement ces limites sont généralement fixées à des taux supérieurs pour les cultures où on utilise le glyphosate comme dessiccant pour sécher le grain avant la récolte (blé, orge) ou pour les cultures génétiquement modifiées tolérantes à son activité (soja, maïs, colza), que pour celles où il n'est pas directement pulvérisé sur les produits récoltés ^[52].

Ceci a encore été récemment illustré par une décision de l'EFSA, qui a donné son accord en janvier 2011 à l'augmentation du taux de résidus autorisés dans les lentilles. Celui-ci passera prochainement de 0,1 à 10 ou 15 mg/kg dans le seul but de pouvoir s'adapter aux taux retrouvés dans les lentilles importées, bien supérieurs à la limite actuelle. Cette décision fait suite à celle prise en 1997 de relever la limite maximale en résidus dans le soja au moment de la commercialisation des souches Roundup Ready en Europe : le taux de résidus autorisé était alors passé de 0,1 à 20 mg/kg, soit une augmentation de 200 fois ^[62].

Bien que les concentrations résiduelles retrouvées dans les céréales et les produits d'origine animale soient généralement situées en dessous des LMRs, de telles décisions soulèvent la question de la cohérence de ces limites. Il est en effet légitime de se demander si elles n'ont pas été fixées au détriment de l'aspect sécuritaire, en privilégiant les niveaux susceptibles d'être trouvés dans tel ou tel produit en fonction des utilisations prévues de l'herbicide plutôt que la sécurité des consommateurs ^[52].

Produits	LMR (mg/kg)
Produits d'origine animale	
Viande de volaille	0.05
Viande de mammifères	0.05
Œufs	0.05
Abats comestibles de volailles	0.5
Abats comestibles de porcins	0.5
Abats comestibles d'autres mammifères (excepté les porcins)	5.0
Produits d'origine végétale	
Bananes	0.05
Haricots (secs)	2.0
Canne à sucre	2.0
Pois (secs)	5.0
Maïs	5.0
Graines de tournesol	7.0
Mélasse de canne à sucre	10
Soja (sec)	20
Son de blé brut	20
Graines de colza	20
Grains de céréales	30
Paille et fourrage d'avoine (sec)	100
Fourrage de maïs (sec)	150
Fourrage de haricots (sec)	200
Paille et fourrage de blé (sec)	300
Paille et fourrage d'orge (sec)	400
Foin ou fourrage de graminées (sec)	500
Fourrage de luzerne	500
Foin ou fourrage de pois (sec)	500

Tableau 11 : Limites maximales de résidus du glyphosate ^[52].

✓ Calcul de l'exposition et valeurs de référence

L'évaluation du risque pour les consommateurs repose sur des modèles élaborés au niveau national et international. Ces modèles sont destinés à s'assurer que l'exposition aux résidus de pesticides contenus dans l'alimentation et l'eau de boisson ne présente pas de risque pour la santé des consommateurs. Ils sont utilisés pour évaluer les niveaux d'exposition à court terme et à long terme :

- à court terme (risque aigu), afin de s'assurer que la quantité de pesticide ingérée au cours d'un repas (ou de la journée) ne dépasse pas la dose de référence aiguë (ARfD);
- à long terme (risque chronique), afin de s'assurer que l'ingestion quotidienne de résidus ne dépasse pas la dose journalière admissible (DJA).

Lors de la révision du dossier européen, la DJA du glyphosate a été fixée à 0,3 mg/kg de poids corporel / jour, sur la base de la dose sans effet la plus élevée ayant pu être observée dans les études de toxicité chronique, affectée d'un facteur de sécurité de 100. Il n'a en revanche pas été jugé nécessaire, au vu de la faible toxicité du glyphosate d'octroyer une valeur à l'ARfD ^[59].

L'exposition théorique maximale à long terme d'un consommateur est évaluée par le calcul de l'apport journalier maximum théorique (AJMT). Ce calcul permet de vérifier que la quantité potentiellement ingérée chaque jour par un consommateur tout au long de sa vie est inférieure à la DJA, qui représente la référence toxicologique chronique de la molécule. L'AJMT est obtenu en multipliant la LMR fixée pour un aliment donné par la quantité moyenne d'aliment consommé, puis en déterminant la somme des quantités moyennes apportées par chacun des aliments possédant une LMR :

$$\mathbf{AJMT = \Sigma [Consommation moyenne (g/jour) \times LMR (mg/kg)]}$$

Le calcul de L'AJMT est une évaluation très surestimée et ne doit pas être considéré comme une évaluation toxicologique, mais plutôt comme un outil qui permet de réaliser un premier tri et d'identifier les molécules pour lesquelles il

est nécessaire de procéder à une évaluation plus détaillée. La pertinence de ce calcul repose sur la connaissance des consommations journalières des produits végétaux et animaux susceptibles de contenir des résidus de pesticides ^[59].

L'AJMT du glyphosate pour les adultes, le nourrisson et les enfants a été calculé en utilisant le modèle de consommation proposé en France en février 2002 et en partant du principe que :

- tous les aliments consommés pour lesquels une LMR a été établie contiennent des teneurs en résidus équivalentes aux LMRs ;
- les aliments sans aucun résidu détectable contiennent un niveau de glyphosate équivalent au double de la limite de détection (soit 0,1 mg/kg) ^[59].

Malgré ces conditions très exagérées, l'exposition calculée des consommateurs adultes, des enfants et des nourrissons au glyphosate restait inférieure à 20 % de la DJA (14,8 - 19,3 - 14,2, respectivement) ^[59]. L'EFSA présente un calcul légèrement différent, mais aboutissant à la même conclusion quant à l'absence de risques pour les consommateurs. La plus haute dose de glyphosate à laquelle un individu pourrait être exposé par le biais de son alimentation quotidienne serait selon cet autre calcul de 0,14 mg/kg de poids corporel / jour, soit 46,7 % de la DJA ^[62].

L'apport quotidien a également été évalué en Australie, mais chez les seules femmes enceintes. Là encore, les résultats montraient une exposition bien en dessous de la DJA : La quantité quotidienne de glyphosate à laquelle cette population serait exposée si chacun des aliments consommé contenait une quantité égale à sa limite maximale de résidus atteignait une valeur médiane 0,7 mg/j. Rapporté au poids moyen des participantes, ceci correspond à une exposition de 0,01 mg de glyphosate / kg de poids corporel / jour, soit autour de 4 % de la DJA. Contrairement aux résultats précédemment avancés, ceux de cette enquête ont été confrontés au contenu réel de l'assiette par le biais de 20 échantillons prélevés au hasard chez les participantes : des traces de glyphosate ont été retrouvées dans 75 % des cas, mais les quantités effectivement présentes ne correspondaient qu'à 0,4 % de la DJA ^[63].

Malgré cette faible présence par rapport aux doses considérées comme acceptables, un rapport rédigé par un panel de scientifiques internationaux ^[64] vient jeter le doute sur la sécurité annoncée d'une telle exposition : les auteurs de ce rapport expliquent en effet que la prise en considération de certaines études indépendantes devrait conduire à une DJA équivalente à 0,025 mg/kg de poids corporel / jour, une estimation plus de dix fois inférieure à celle communément retenue par l'EFSA sur la base des études de l'industrie. Cette nouvelle estimation se fonde sur les résultats de deux études utilisant un animal et une méthode d'exposition approuvés par l'EFSA elle-même dans ses conseils sur l'utilisation des études indépendantes pour l'évaluation des pesticides ^[62]. En prenant cette DJA alternative comme référence, le niveau maximal d'exposition avancé par l'agence européenne de sécurité des aliments (0,14 mg/kg de poids corporel / jour) dépasserait de plus de cinq fois la dose journalière considérée comme sans danger par ces scientifiques. De tels propos soulèvent d'autant plus d'inquiétudes, qu'il est fort probable que les niveaux d'exposition résiduels continuent de progresser dans les années à venir avec l'essor des aliments génétiquement modifiés.

Une équipe de l'Université de Sherbrook (Québec) a voulu évaluer l'ampleur de la contamination engendrée par l'exposition résiduelle dans la population générale : dans cette démarche, la présence de divers pesticides associés aux aliments génétiquement modifiés a été recherchée dans le sang de femmes, dont certaines enceintes. Selon les conclusions de cette étude, le glyphosate a été retrouvé, mais de façon beaucoup plus rare que la plupart des autres pesticides (concentrations non communiquées).

Les femmes incluses dans l'étude n'avaient jamais travaillé au contact de pesticides et leur régime alimentaire était annoncé comme typique d'une zone industrialisée du Canada. La présence de pesticides dans leur sang serait donc principalement issue de leur alimentation. Les scientifiques précisent que si aucune analyse du panier alimentaire n'a été faite pour établir la quantité de résidus de pesticides présents dans les aliments, ils considèrent "*concevable que la majorité de la population y soit exposée via*

leur alimentation quotidienne" du fait de la forte présence d'aliments génétiquement modifiés (soja, maïs, pommes de terre...) [65].

Dans le détail, les résultats d'analyses montrent que les chercheurs ont trouvé dans le sang de trente femmes enceintes : des résidus de glufosinate - un herbicide de la même famille que le glyphosate - (chez 100 % des femmes prélevées) et des protéines Cry1Ab - une protéine insecticide - (93 % des femmes prélevées) ; dans le cordon ombilical : des résidus de glufosinate (100 %) et des protéines Cry1Ab (80 %) ; et dans le sang de 39 femmes non enceintes : du glyphosate (5 %), du glufosinate (18 %), des résidus de glufosinate (67 %) et des protéines Cry1Ab (69 %). Pour expliquer l'absence de glyphosate, de résidus de glyphosate ou de glufosinate dans certains cas, trois hypothèses sont avancées : l'absence d'exposition à ces molécules des femmes prélevées, leur élimination efficace par l'organisme ou une limite de la méthode de détection utilisée [65].

Rappel des principales données concernant l'exposition des consommateurs				
ARfD	Il n'a pas été jugé utile, au vu de la faible toxicité du glyphosate, d'octroyer une valeur à ce paramètre.			
DJA	0,3 mg/kg p.c./jour			
AJMT (en % de la DJA)	Pelfrène	Adultes	14,8	Risque négligeable pour les consommateurs.
		Enfants	19,3	
		Nourrisson	14,2	
	EFSA	-	46,7	
	McQueen	Femmes enceintes	4	
Antoniou	560 % de la DJA suggérée avec l'estimation de l'EFSA		Dépassement de la dose considérée comme sans danger par un panel de scientifiques indépendants.	
➤ <u>Remarques</u> :	<ul style="list-style-type: none"> L'AJMT est un calcul qui surestime l'apport réel car tous les aliments consommés sont considérés comme renfermant une quantité de résidus égale à la limite maximale autorisée. L'exposition réelle constatée par McQueen pour les femmes enceintes après dosage de 20 échantillons de repas était de 0,4 % de la DJA, soit dix fois moins que l'apport journalier maximum théorique calculé pour ces femmes à partir d'un questionnaire alimentaire. DJA suggérée (Antoniou) : 0,025 mg/kg p.c./jour 			

Tableau 12 : Principales données sur l'exposition des consommateurs.

4.2.2 Evaluation du risque pour les applicateurs

L'exposition des applicateurs est estimée à l'aide de modèles construits à partir de données obtenues au cours d'études effectuées en pleins champs dans des conditions d'utilisation pratiques et réalistes, avec des produits et des méthodes d'application variés. Deux modèles sont aujourd'hui systématiquement utilisés par les autorités des États membres de l'Union Européenne lors de l'examen des dossiers. D'une part le modèle anglais UK POEM (*Predictive Operator Exposure Model*), très largement utilisé, mais qui présente le défaut d'exagérer les niveaux d'exposition des applicateurs de façon importante ; d'autre part, le modèle BBA, mis au point par les autorités allemandes, utilisant des paramètres plus réalistes ^[59].

En 2003, Pelfrène ^[59] annonçait que les calculs d'exposition effectués avec ces deux modèles montraient une sécurité d'emploi pour toutes les formules de glyphosate mises sur le marché et que l'exposition systémique potentielle de l'applicateur - pour autant que des gants imperméables soient portés durant toutes les étapes de l'exposition - était dans tout les cas inférieure à 0,2 mg/kg p.c./jour (valeur attribuée au glyphosate par les autorités européennes comme étant le niveau d'exposition systémique acceptable pour l'opérateur, AOEL - Acceptable Operator Exposure Level). Les propos de Pelfrène, pour qui le simple port de gants suffirait à garantir un niveau correct d'exposition sont cependant contredits par l'Afssa elle-même. Dans deux avis rendus en 2007 sur l'accord d'une AMM à différentes spécialités à base de glyphosate, l'Agence française de sécurité sanitaire soulignait l'importance d'un équipement de protection complet. Les dossiers présentés à l'examen montraient en effet qu'en l'absence de précautions adéquates, les doses d'exposition pouvaient dépasser de façon importante celles considérées comme sans danger pour l'opérateur, avec le modèle allemand comme avec le modèle anglais ^[66,67].

Les deux avis de l'Afssa sont détaillés ci-après :

❖ Avis Afssa - Roundup Energy[®], Roundup 680[®]

- Formulations : granulés solubles dans l'eau
- Dose d'emploi : 5,5 kg/ha soit 3740 g de substance active/ha
 - Volume de dilution : 400 L/ha
 - Poids des sacs : 10 kg
 - Surface moyenne traitée par jour : 50 ha dans le modèle POEM et 20 ha dans le modèle BBA
- Méthode d'application : pulvérisation ; Appareillage utilisé : tracteur avec cabine, pulvérisateur à jet projeté.

Les expositions estimées par les modèles POEM et BBA, exprimées en pourcentage de l'AOEL, sont les suivantes :

	% AOEL		
	POEM*	BBA Moy Géom.	BBA 75ème perc.
Sans gants	746	69	403
Avec gants (mélange/chargement)	481	38	297
Avec gants (mélange/chargement et application)	399	32	274
Avec gants (mélange/chargement et application) et masque EN149 FFP2 (mélange/chargement)	60		
Avec gants + combinaison			167
Avec gants + combinaison + masque (mélange/chargement)			24

* L'estimation a été réalisée par un modèle mixte BBA (mélange/chargement) + POEM (application)

Tableau 13 : Exposition de l'applicateur, exemple 1 - pulvérisateur à jet projeté^[66].

-
- Formulations : granulés solubles dans l'eau
 - Dose d'emploi : 3,7 kg/ha soit 2516 g de substance active/ha
 - Volume de dilution : 150 L/ha
 - Poids des sacs : 10 kg
 - Surface moyenne traitée par jour : 50 ha dans le modèle POEM et 20 ha dans le modèle BBA
 - Méthode d'application : pulvérisation ; Appareillage utilisé : tracteur avec cabine, pulvérisateur à jet projeté.

Les expositions estimées par les modèles POEM et BBA, exprimées en pourcentage de l'AOEL, sont les suivantes :

	% AOEL		
	POEM*	BBA Moy Géom.	BBA 75ème perc.
Sans gants	616	47	271
Avec gants (mélange/chargement)	438	25	199
Avec gants (mélange/chargement et application)	291	21	184
Avec gants (mélange/chargement et application) et masque EN149 FFP2 (mélange/chargement)	63		
Avec gants + combinaison			113
Avec gants + combinaison + masque (mélange/chargement)			16

* L'estimation a été réalisée par un modèle mixte BBA (mélange/chargement) + POEM (application)

Tableau 14 : Exposition de l'applicateur, exemple 2 - pulvérisateur à jet projeté^[66].

- Formulations : granulés solubles dans l'eau
- Dose d'emploi : 3kg/ha soit 2040 g de substance active/ha
 - Volume de dilution : 150 L/ha
 - Poids des sacs : 10 kg
 - Surface moyenne traitée par jour : 50 ha dans le modèle POEM et 20 ha dans le modèle BBA
- Méthode d'application : pulvérisation ; Appareillage utilisé : pulvérisateur à dos.

Les expositions estimées par le modèle POEM, exprimées en pourcentage de l'AOEL, sont les suivantes :

	% AOEL
	POEM
Sans gants	449
Avec gants (mélange/chargement)	362
Avec gants (mélange/chargement et application)	183
Avec gants + masque (mélange/chargement)	182
Avec gants + combinaison imperméable	79

Tableau 15 : Exposition de l'applicateur, exemple 3 - pulvérisateur à dos^[66].

Commentaire de l'Afssa : Lors de l'application de la bouillie avec un tracteur et une rampe, l'exposition estimée avec le modèle BBA (moyenne géométrique), est inférieure à l'AOEL même sans gants. Cependant, avec le modèle POEM et le modèle BBA (75^{ème} percentile), l'exposition n'est inférieure à l'AOEL qu'avec port de protections pendant toute l'utilisation de la préparation et un masque pendant le mélange et le chargement de la bouillie. Cela montre que c'est l'exposition par inhalation aux poussières de granulés qui est prépondérante. Bien que les granulés ne fassent pratiquement pas de poussière dans les tests en laboratoire, il est difficile actuellement de savoir si l'exposition par inhalation est négligeable sur le terrain. L'exposition de l'applicateur avec cette formulation ne paraît acceptable que si l'applicateur est totalement protégé et, dans le cas de manipulation de fortes quantités de formulation, s'il porte un masque adéquat lors du mélange et du remplissage de la cuve. Lors d'application avec un pulvérisateur à dos, l'exposition n'est acceptable que si l'applicateur est totalement protégé (gants + combinaison imperméable)^[66].

❖ **Avis Afssa - Roundup Extra[®], Roundup Turbovert[®], Roundup Extra DT[®], Roundup Turbovert DT[®]**

- Formulations : concentrés solubles / liquides
- Dose d'emploi : 4 L/ha soit 1800 g de substance active/ha ; et 6,4 L/ha soit 2880 g de substance active/ha
 - Volume du bidon : 20 L (large goulot)
 - Volume de dilution : 300 L/ha
 - Surface moyenne traitée par jour : 1 ha
- Méthode d'application : pulvérisation ; Appareillage utilisé : pulvérisateur à dos.

Les expositions estimées par le modèle POEM, exprimées en pourcentage de l'AOEL, sont les suivantes :

	% AOEL	
	Dose d'emploi 1800 g sa/ha	Dose d'emploi 2880 g sa/ha
Sans gants	271	367
Avec gants (mélange/chargement)	164	260
Avec gants (mélange/chargement et application)	86	134
Avec gants + combinaison imperméable	39	60

Tableau 16 : Exposition de l'applicateur, exemple 4 - pulvérisateur à dos^[67].

Commentaire de l'Afssa : Ces résultats montrent que, pour le désherbage à l'aide d'un pulvérisateur à dos à la dose de 1800 g sa/ha, en l'absence de gants lors des opérations de mélange, chargement et application, l'exposition de l'opérateur est supérieure à l'AOEL (271 et 164 % de l'AOEL). Pour des applications avec des doses de 2880 g sa/ha, l'exposition de l'opérateur ne devient acceptable (60 % de l'AOEL) qu'avec le port de gants et d'une combinaison imperméable. Au regard de ces résultats, il est estimé que le risque sanitaire des applicateurs en zone non agricole est considéré comme acceptable avec le port de gants et d'une combinaison imperméable pendant toutes les opérations de manipulation de ces préparations^[67].

L'exposition des personnes présentes au moment de l'application était dans les deux dossiers étudiés, inférieure à l'AOEL (4,4 ; 0,9 ou 0,85 % de l'AOEL systémique pour un adulte de 70 kg situé respectivement à 1, 5 ou 10 mètres de l'application - dose de glyphosate : 3825 g/ha)^[67].

Au-delà de ces calculs, la Farm Family Exposure Study ^[68] (FFES) tend à fournir quelques renseignements sur l'exposition réelle des applicateurs au moment de la pulvérisation : dans cette étude, des prélèvements urinaires ont été réalisés auprès des différents membres de 48 familles d'agriculteurs dans deux états des États-Unis (Minnesota et Caroline du sud) le jour précédent l'application, le jour de l'application, et les trois jours suivant l'application d'herbicides à base de glyphosate. L'individu le plus exposé présentait une concentration systémique estimée équivalente à 0,004 mg/kg ^[68], soit 2 % de l'AOEL. Il est cependant possible que la FFES ne peigne pas une image fidèle de la réalité. Une étude qui évalue de façon aléatoire et fréquente la charge corporelle en glyphosate chez les agriculteurs et leurs familles durant une longue période de temps fournirait en effet une évaluation plus réaliste de l'exposition. Les auteurs eux-mêmes reconnaissent que la nature de l'enquête peut très bien avoir motivé les agriculteurs participants à prendre des précautions supplémentaires dans leur travail et que ces résultats peuvent par conséquent ne pas refléter les conditions réelles d'exposition, même aux États-Unis. Les conditions d'expositions peuvent en outre varier de façon importante selon la méthode d'application de l'herbicide, les procédures utilisées par les agriculteurs, et le soin avec lequel ces procédures sont réalisées. Les circonstances rencontrées dans les pays d'Amérique du Sud dans lesquels la plus grande partie de la pulvérisation se fait par épandage aérien, différeront ainsi totalement de celles rencontrées dans la FFES. La population locale peut dans ce cas être beaucoup plus exposée que l'opérateur lui-même. Des rapports en provenance de ces pays semblent par ailleurs indiquer que peu de soins y sont pris vis-à-vis de l'environnement ou de la santé humaine ^[64].

L'étude de Curwin ^[69], bien que difficilement comparable, reste pertinente dans ce débat : elle décrit les niveaux d'imprégnation de différents pesticides parmi les familles agricoles et non agricoles de l'Iowa, et révélait en 2007 que les pères, les mères, et les enfants des familles d'agriculteur étaient respectivement 75, 67, et 81 % à présenter des concentrations urinaires en glyphosate supérieures à 0,9 µg/L (limite de quantification) dans les 27 foyers où l'herbicide avait été recherché. Comparativement, Acquavella, chercheur de

Monsanto et principal auteur de la FFES, trouvait que seuls 60 % des pères (48 familles) présentaient des concentrations urinaires dépassant cette limite, et uniquement le jour de l'application ^[68].

Curwin n'apporte pas de précisions sur les doses systémiques estimées chez les personnes participant à son enquête, mais on peut raisonnablement penser que celles-ci se situent bien en dessous de l'AOEL (la plus haute concentration urinaire relevée dans son étude n'était que de 18 µg/L, contre 233 µg/L dans la FFES : concentration pour laquelle la dose systémique a été estimée à 2 % de l'AOEL). Les moyennes géométriques qu'il décrit sont par contre plus préoccupantes : alors que celles calculées par Acquavella ne sont supérieures à 1 µg/L que chez les pères et uniquement le jour de l'application et les deux jours suivants ^[68], les moyennes calculées par Curwin dépassaient 1 µg/L pour tous les membres de la famille, dans les foyers d'agriculteurs comme dans ceux issus d'autres professions ^[69]. Dans son étude, les conditions de prélèvement ont été choisies pour décrire un niveau général d'imprégnation (1^{er} prélèvement quelques jours après l'application et second entre 3 et 5 semaines plus tard) et ses résultats - contrairement à ceux d'Acquavella - suggèrent que le glyphosate est présent dans l'organisme des personnes exposées de façon continue, même si ce n'est qu'à des concentrations infimes.

Remarque :

Dans les familles d'agriculteurs, la contamination des femmes et des enfants est la plupart du temps imputée à leur présence directe à proximité des champs lors de l'épandage. Une étude de cas réalisée en France ^[70] a toutefois récemment montré qu'une autre voie d'exposition jusqu'alors non soupçonnée pouvait exister pour ces populations. Dans cette étude, la présence de glyphosate a été retrouvée dans les urines de l'un des enfants alors que la famille résidait à 1,5 km des terres traitées. Alors que l'hypothèse d'une contamination par contact direct paraissait impossible dans cette configuration, l'explication avancée à la présence de l'herbicide dans les urines de l'enfant a été celle d'une contamination par voie cutanée suite à un contact prolongé avec son père le jour du traitement ^[70].

		> Limite de quantification	Moy géom. (µg/L)	Gamme de mesure (µg/L)
Acquavella (2003)	<u>Père (applicateurs)</u>			
	J-1	15 %	-	1 - 15
	J 0	60 %	3,2	1 - 233
	J+1	48 %	1,7	1 - 126
	J+2	33 %	1,1	1 - 181
	J+3	27%	1,0	1 - 68
	<u>Epouses</u>			
	J-1	2 %	-	1 - 3
	J 0	4 %	-	1 - 2
	J+1	0 %	-	< 1
	J+2	2 %	-	1 - 1
	J+3	2 %	-	1 - 1
	<u>Enfants</u>			
	J-1	7 %	-	1 - 17
	J 0	12 %	-	1 - 29
J+1	9 %	-	1 - 24	
J+2	6 %	-	1 - 12	
J+3	5 %	-	1 - 6	
Curwin (2007)	<u>Pères</u>			
	Agriculteurs	75 %	1,9	0,020 - 18
	Autres professions	66 %	1,4	0,13 - 5,4
	<u>Mères</u>			
	Agriculteurs	67 %	1,5	0,10 - 11
	Autres professions	65 %	1,2	0,062 - 5,0
	<u>Enfants</u>			
Agriculteurs	81 %	2	0,022 - 18	
Autres professions	88 %	2,7	0,10 - 9,4	

Tableau 17 : Comparaison des études d'Acquavella et de Curwin^[68,69].

Remarques :

- L'étude d'Acquavella reflète l'exposition au moment de l'application, tandis que celle de Curwin témoigne de l'imprégnation générale.
- La limite de détection du glyphosate était de 1 µg/L dans l'étude d'Acquavella, et de 0,9 µg/L dans celle de Curwin.
- Les moyennes géométriques n'ont pas été calculées lorsque le nombre de sujet montrant une concentration urinaire supérieure à la limite de quantification était inférieur à 25 %.
- Curwin avance l'hypothèse que la détection du glyphosate dans l'urine des différents membres des familles non agricoles pourrait être due à un usage résidentiel de l'herbicide.
- **Il n'existe à l'heure actuelle aucun indice biologique d'exposition validé pour la surveillance de l'exposition professionnelle au glyphosate^[34].**

4.2.3 Evaluation du risque lors de l'utilisation domestique

L'utilisation domestique des formulations herbicides est caractérisée par des petites superficies à traiter, des petites quantités utilisées et des durées d'exposition relativement courtes. On estime toutefois que les jardiniers amateurs sont peu informés des précautions à prendre pour limiter leur exposition, nombre d'entre eux n'utilisent ainsi aucune protection particulière lors de la manipulation des produits. Les producteurs de pesticides à usage domestique tentent de parer à ce problème en développant des emballages visant à réduire au maximum le risque pour ces utilisateurs ; la plupart des formes disponibles en jardinerie ne contiennent qu'une quantité de substance suffisante pour le traitement de surfaces relativement petites (typiquement moins de 500 m²) et de nombreuses spécialités se présentent sous forme diluée afin d'éviter une exposition au produit concentré pendant le mélange et le remplissage. Des formes spray prêtes à l'emploi sont également disponibles pour le traitement de surfaces limitées ^[26,59].

Outre l'exposition de l'utilisateur lors de la pulvérisation, les enfants - de par leur tendance à jouer à proximité des zones traitées et à porter les objets à la bouche - représentent une population à fort risque de contamination lors de l'utilisation domestique.

5. PROFIL TOXICOLOGIQUE

5.1 Pharmacocinétique

5.1.1 Considérations générales

La pharmacocinétique consiste en l'étude quantitative de l'absorption, de la distribution, et de l'excrétion d'un composé dans l'organisme. Cette étude est particulièrement importante pour l'évaluation du risque du glyphosate pour deux raisons. Tout d'abord, il a été montré que la majorité des expositions avait lieu par contact cutané. La plupart des études sont menées par voie orale et ne donnent qu'une image extrapolée des niveaux d'exposition susceptibles de suivre un tel

contact ; il est donc nécessaire de bien comprendre la cinétique d'absorption des voies orale et dermale pour une évaluation du risque en adéquation avec les conditions d'exposition. D'autre part, les études *in vitro* sur le glyphosate sont conduites selon une vaste gamme de concentrations, dont certaines situées bien en dessous de celles pouvant survenir lors d'un contact réel. En donnant une idée des niveaux de contamination qu'il est possible d'attendre suite à une exposition *in vivo*, la pharmacocinétique devient indispensable à leur interprétation ^[71].

Peu de données sont aujourd'hui disponibles sur la cinétique du glyphosate chez l'homme. Les demi-vies d'élimination, le volume de distribution ou encore le métabolisme ne sont toujours pas précisément connus, et aucun modèle pharmacocinétique basé sur la physiologie humaine n'a été développé ^[71,72]. Les études de toxicité étant généralement menées sur des animaux de laboratoires, l'interprétation des conséquences d'une exposition - qu'elle soit professionnelle ou pour le grand public - ne pourra être faite qu'en prenant en compte les différences inter-espèces ^[71].

5.1.2 Absorption / distribution

Au pH physiologique, le glyphosate possède une nette charge négative qui limite - comme pour toutes les molécules chargées - son passage au travers des membranes biologiques ; il n'est par conséquent que modérément absorbé chez la plupart des mammifères ^[71].

Les valeurs décrites pour l'absorption digestive du composé sont comprises entre 14 et 40 % ^[73,74], mais l'analyse des différents rapports sur le sujet suggère une grande variabilité de ce paramètre en fonction de la dose administrée. Deux études d'administration orale unique chez le rat ont par exemple conduit à des valeurs oscillant entre 30 et 36 % pour une dose de 10 mg/kg, contre seulement 19 à 23 % pour des doses de 1000 mg/kg ^[22]. Certains auteurs avancent par ailleurs, qu'à de fortes concentrations (supérieures à 10 000 mg/L ou 1 % p/v-matière active), les lésions provoquées par le glyphosate aux cellules intestinales contribueraient à augmenter sa vitesse d'absorption et sa biodisponibilité ^[75]. Ce type de dommage est fréquent dans les cas d'empoisonnement humains.

Par voie dermale, le composé possède un faible pouvoir de pénétration. Les études chez le singe ont montré une absorption percutanée égale à 2,2 % pour la plus forte concentration testée, et les études *in vitro* menées sur des échantillons de peau humaine, un taux inférieur à 2 % après 16 heures de contact (que ce soit pour le Roundup® concentré ou pour une dose diluée correspondant à un usage agricole) [22]. Outre l'absorption suivant un contact direct avec le produit, le glyphosate peut être absorbé par la peau depuis des vêtements contaminés. Ce type d'absorption serait de l'ordre de 0,74 %, soit environ la moitié de celle constatée par contact avec une solution aqueuse [76]. La vitesse de pénétration du produit à travers la peau est lente, avec un délai de latence entre le contact et le début de l'absorption. Etant donné que trois lavages successifs à l'eau et au savon, ou même de simples rinçages répétés à l'eau suffisent à éliminer 90 % du glyphosate présent sur la peau [77], ceci laisse présager qu'en conditions réelles, la quantité de substance qui pénètre effectivement dans l'organisme par voie dermale - pour autant que la personne exposée prenne de simples précautions telles que le port de vêtements de protection ou le lavage après manipulation - est faible.

La rapidité d'apparition du pic plasmatique après ingestion diffère elle-aussi selon les études et les quantités utilisées. Dans les travaux d'Anadon [78], la concentration maximale était observée au bout de cinq heures, contre deux dans ceux de Brewster [73] (pour une administration orale unique chez le rat de 400 et 10 mg/kg respectivement). L'étude de Brewster a également permis de comprendre la cinétique de diffusion du produit dans l'organisme grâce au suivi de la substance radiomarquée. Ainsi, si les concentrations maximales étaient observées au bout de deux heures dans le petit intestin et dans le sang, le pic ne se manifestait qu'après 6,3 heures en moyenne dans les autres organes. Les études d'administration répétées ont quant à elles montré que les plus hautes concentrations se retrouvaient dans les reins, suivies par ordre décroissant de la rate, du tissu adipeux et du foie [22]. Celles-ci n'excédaient pas 1 % de la dose administrée. Dans tout les cas, les temps de rétention tissulaire ont été relativement courts, et la grande majorité de la charge corporelle était constituée du glyphosate parent non métabolisé. Les niveaux de substance

radiomarquée dans le petit intestin, le colon et les reins déclinaient rapidement, alors que la diminution dans les os était beaucoup plus lente [73]. L'affinité du glyphosate vis-à-vis de ces structures pourrait s'expliquer par l'interaction du groupement acide méthylène phosphonique avec les ions calcium constitutifs des os. Il convient de noter que cette liaison temporaire et réversible n'entraîne aucune lésion fonctionnelle ou morphologique au niveau du squelette [59].

Chez l'Homme, une étude de cas a récemment montré qu'il existait une cinétique d'absorption différentielle entre les différentes voies d'exposition. Dans cette étude, le pic d'excrétion urinaire constaté chez un fermier après le traitement de ses terres atteignait 9,5 µg/L 7 heures après le début de la manipulation du pesticide (délai correspondant à 3 heures après la fin du traitement toutes opérations confondues). Les concentrations moyennes des 24 h enregistrées dans ses urines étaient respectivement de 4,35, 0,95 et 1,9 µg de glyphosate/L pour le jour de l'application et les deux jours suivants. Deux périodes d'excrétions ont été mises en évidence après la manipulation :

- un premier pic 5 heures après l'exposition, pouvant être expliqué par une absorption rapide (par voie orale ou inhalatoire), suivi de l'élimination des composés détectables.
- Une seconde augmentation, 24 heures plus tard, pouvant être liée à une absorption dermale d'une quantité résiduelle du pesticide appliqué [70].

Un plateau a été mis en évidence deux jours après la pulvérisation [70].

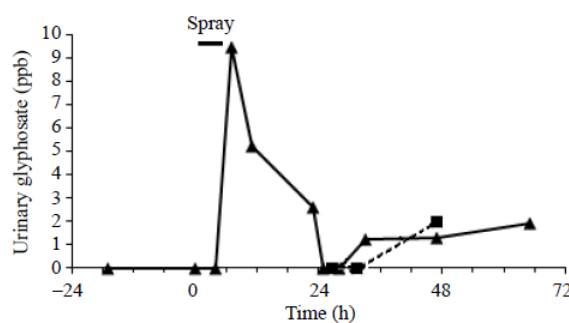


Figure 8: Concentrations urinaires en glyphosate le jour précédent, le jour, et les deux jours suivant la pulvérisation chez un agriculteur [70].

5.1.3 Biotransformation / excrétion

Les études animales et les relevés réalisés auprès des agriculteurs tendent à montrer que le glyphosate est excrété sans être métabolisé. Parmi les travaux utilisés par l'US EPA pour l'évaluation du produit (1993), seule une de ces études rapportait des traces (< 0,4 %) de l'AMPA dans les fèces, et aucune ne mentionnait sa présence dans l'urine ^[72]. Plus récemment, Anadon a rapporté un taux de métabolisation de 6,49 %, nuanciant les résultats obtenus jusqu'alors ^[78].

En fonction des sources, les taux d'excrétion décrits dans la littérature se situent entre 68 et 90 % pour la voie fécale ^[22,74], et entre 7 et 31 % pour la voie urinaire ^[74]. Les demi-vies totales d'excrétion sont généralement inférieures à 48 heures ^[74]. Il a également été montré au cours d'une expérience d'administration unique chez le rat, que la cinétique d'élimination du produit était biphasique. La demi-vie de la phase α était d'approximativement six heures, alors que pour la phase β , les demi-vies oscillaient selon la quantité administrée, entre 79 et 106 heures ou entre 181 et 337 heures (doses uniques de 10 ou 1000 mg/kg) ^[22].

Au cours de cette dernière étude, la quantité éliminée 72 heures après ingestion était supérieure à 90 % de la quantité radiomarkée administrée initialement. Moins de 0,3 % était retrouvée dans l'air expiré. Lors d'administrations répétées, les courbes de suivi montrent une forte chute de la quantité de glyphosate excrété au moment de son retrait, puis une stagnation temporaire au quatrième jour. Ce plateau a été attribué à la redistribution des résidus mobilisés dans les tissus ^[22].

La faible absorption et l'élimination rapide du glyphosate font partie des raisons habituellement invoquées pour soutenir l'hypothèse qu'une exposition normale (différente d'un auto-empoisonnement intentionnel) ne devrait pas entraîner d'effets systémiques. Il est cependant intéressant de noter que de récentes études indépendantes sont en train de bouleverser cette image et suggèrent une vision légèrement différente de celle communément admise sur la base des études de l'industrie ; les demi-vies d'élimination plasmatique du glyphosate et

de l'AMPA constatées par Anadon (14 et 15 heures) sont par exemple bien plus longues que toutes celles déterminées par les firmes commercialisant le produit et s'accompagnaient dans ses recherches d'une diffusion considérable de la molécule dans les tissus : un phénomène compatible avec une action systémique. Ces divergences d'observations s'ajoutent à celles précédemment citées sur le métabolisme du composé et aux conclusions de Carrasco qui indiquent que le glyphosate serait capable de s'accumuler dans les cellules [79]. La vision habituellement retenue du comportement du produit dans l'organisme, soutenue notamment par Williams [22], un auteur fréquemment cité, ancien président de l'American Health Foundation et dont la description toxicologique du glyphosate a été rédigée en coopération avec Monsanto [80], selon lequel le glyphosate ne serait pas bioaccumulable et serait excrété rapidement est ainsi remise en doute.

Chez l'humain, tout porte à croire que les délais d'excrétion sont similaires à ceux rencontrés chez l'animal (inférieurs à 48 heures) [72]. Les cas d'empoisonnements laissent présager d'une demi-vie d'élimination plasmatique comprise entre 2 et 3 heures lorsque la fonction rénale est normale [81].

5.2 Toxicité aiguë

Hormis une sévère irritation oculaire, la toxicité du glyphosate est considérée comme faible, avec chez l'animal, des effets principalement au niveau du tractus gastro-intestinal, du foie et des glandes salivaires [34]. La substance est répertoriée dans le groupe III du classement de l'OMS sur la toxicité des pesticides (faiblement toxique) ; les DL₅₀ observées sur les animaux de laboratoire lors des expériences de toxicité chronique menées par l'industrie pour le dossier d'évaluation étaient dans tous les cas supérieures à 2000 mg/kg, par voie orale comme par voie cutanée [32,33].

Il convient malgré tout de préciser qu'aucune donnée relative à l'exposition au glyphosate seul n'est disponible à l'heure actuelle chez l'homme ; les seules données dont nous disposons relèvent des effets rapportés au cours d'expositions aux préparations commerciales. La présence de co-formulants au

sein de ces préparations est susceptible de modifier sensiblement le profil toxicologique observé chez l'animal à partir des études effectuées sur la substance active seule [34]. Les surfactants tels que la POEA sont notamment connus pour leurs propriétés irritantes pour la peau, les yeux et les muqueuses en général, ainsi que pour leur action cytotoxique *in vitro* [59].

De nombreuses confusions ont par ailleurs été faites dans la littérature quant à la forme de glyphosate employée, faussant les conclusions tirées par les auteurs. Les différences de solubilité et d'acidité entre l'acide glyphosate et ses sels sont à la base de différences toxicologiques significatives. La forme acide du glyphosate est ainsi plus irritante pour les yeux et les muqueuses gastro-intestinales ou respiratoires que ses sels. De même, l'acide glyphosate pénètre plus facilement au travers de la peau. Il est donc important de distinguer non seulement les propriétés toxicologiques de l'acide glyphosate et de ses différents sels mais également celles des formulations telles qu'elles se présentent sur le marché et auxquelles les utilisateurs sont effectivement exposés [59].

En pratique, on retrouve sur les emballages des préparations formulées les mentions suivantes :



Figure 9 : Mentions figurant sur les préparations commerciales à base de glyphosate acide [34].



Figure 10 : Mentions figurant sur les préparations commerciales à base de sel d'isopropylamine de glyphosate^[34].

Chez l'homme, les préparations à base de glyphosate et de ses sels (ammonium, isopropylamine) sont en général irritantes pour la peau et les muqueuses, voire caustiques^[34]. Les données du registre de surveillance des effets indésirables des pesticides de Californie publiées en 2002 témoignent de cette toxicité : sur 815 déclarations recueillies entre 1982 et 1997, (dont 57 % d'exposition professionnelles en milieu agricole), 399 plaintes concernaient une irritation oculaire, 250 une irritation cutanée, et 7 une irritation au niveau trachéobronchique ou sur une combinaison de ces sites. Seuls 22 cas de signes généraux non spécifiques (nausées, céphalées, sensations de vertiges, asthénie...) ont été notifiés, le plus souvent après contamination de la peau^[6].

Lors de la projection oculaire, des larmoiements, une douleur oculaire, des troubles de la vision ou un érythème conjonctival ont pu être observés. Plusieurs cas de kératite ont également été rapportés après projection de la préparation non diluée^[34]. Une étude du fabricant américain Monsanto incluant 225 projections oculaires de Roundup® - dilué dans plus de 80 % des cas - n'a cependant pas mis en évidence de lésions sévères ni de séquelles oculaires^[6]. L'inhalation de l'aérosol lors de l'application de la bouillie peut entraîner des signes d'irritation oropharyngée à type de toux et de dyspnée. Ces signes peuvent être accompagnés de céphalées, de douleurs épigastriques, de nausées

ou de vomissements ; quelques épisodes d'épistaxis ont également été signalés. Le contact cutané avec la préparation concentrée ou la bouillie peut induire l'apparition d'un érythème, de phlyctènes, ou de brûlures de sévérité variable, pouvant aller jusqu'à la nécrose cutanée. Les réactions allergiques de type eczéma de contact ne sont pas rares ; un cas exceptionnel de photodermatose a été décrit ^[34].

Les cas d'intoxications aiguës par ingestion sont également nombreux dans la littérature, dont plusieurs d'évolution fatale. Les ingestions accidentelles en milieu domestique restent cependant bénignes dans leur très grande majorité, y compris chez l'enfant. Elles impliquent généralement des formulations prêtes à l'emploi, fortement diluées, ou bien de faibles quantités d'une solution concentrée. La symptomatologie se limite alors à des troubles digestifs banals (nausées, épigastalgies) relevant de l'administration de pansements digestifs. Les prises de moins de 30 mL sont le plus souvent asymptomatiques ^[6].

Les ingestions volontairement massives mettent par contre le pronostic vital en jeu ; bien que relativement rares en France, ces intoxications suicidaires sont fréquentes en Asie, où plusieurs séries importantes ont été colligées (Taiwan, Japon...). Le symptôme le plus fréquemment observé au cours de ces différentes observations était une irritation de la gorge, parfois accompagnée au stade initial par de la fièvre, des douleurs abdominales, des diarrhées, ou des nausées (avec ou sans vomissements). Les complications incluaient des dysfonctions rénales et hépatiques transitoires, des lésions des muqueuses gastro-intestinales, ainsi que la survenue d'une acidose métabolique ou d'un œdème pulmonaire dans les cas les plus graves. La mortalité relevée dans les séries asiatiques était de l'ordre de 10 à 16 % et était significativement associée à la prise de plus de 250 mL de produit formulé. Parmi les personnes ayant succombé à l'ingestion, le décès est généralement survenu dans les 72 heures par choc réfractaire ou tachyarythmie ventriculaire secondaire à l'hyperkaliémie ^[6,82]. Dans une autre revue répertoriant 601 cas d'intoxication, le taux de mortalité enregistré était de 3,2 % et le délai moyen avant le décès de 20 heures ^[83]. Les intoxications fatales ont été fortement associées à l'âge

des victimes, aux fortes quantités ingérées, ainsi qu'aux taux plasmatiques élevés lors de l'admission (>734 µg/mL). La demi-vie apparente d'élimination du glyphosate était de 3,1 heures [83]. Le tableau 18 reprend les principales caractéristiques cliniques et les signes biologiques correspondant à l'intoxication au glyphosate.

	Our study				Other studies		
	Mild and moderate (n = 5)	Severe (n = 2)	Death (n = 6)	Total (n=13)	Lee et al [6]	Baselt et al. [24]	Hung et al. [22]
Age	60.6 ± 9.1	64.5 ± 0.7	51 ± 8 (n=3)	58.7 ± 8.8	48 ± 2		56
Sexe ratio M/F	3/2	0/2	6/0	9/4	69/62	4/0	1/0
Taken dose ^a (mL)	83 ± 57 (n=3)	125 ± 35 (n=2)	500 (n=1)	207 ± 188	138 ± 12		400
Nausea and or vomiting	1/5	1/2	1/3	3/10	93/126	1/2	
Sore throat	3/5	2/2	0/3	5/10	101/127	1/2	
Diarrhoea	1/5	1/2	0/3	2/10	26/131		
Altered consciousness	0/5	0/2	3/3	3/10	29/131		1
Respiratory distress	0/5	1/2	2/3	3/10	30/131	1/2	1
Ulceration of gastrointestinal tractus	1/5	1/2	0/3	2/10			
Arythmia	0/5	2/2	2/3	4/10	15/81	1/2	
Shock	0/5	0/2	3/3	3/10	13/130		1
Metabolic acidosis	2/5	2/2	3/3	7/10	29/81	1/2	
Low serum bicarbonate	0/5	0/2	2/3	2/10	39/81		
High serum Lactate	1/5	0/2	2/3	3/10			
Hepatic toxicity	0/5	1/2	0/3	1/10			
Renal failure	0/5	0/2	2/3	2/10	8/127	1/2	
Suicide attempt	4/5	2/2	6/6	12/13	116/131	3/4	
Blood glyphosate (mg/L) [ranges]	61,07 ± 63,87	838 (n=1)	4146 ± 2808	2168 ± 2810 (06-7480)		929 ± 905 (67-2030) (n=4)	6645
	[0,6-150] (n=5)		[690-7480] (n=6)				
Blood AMPA (mg/L) [ranges]	0.302 ± 0.28	1.3 (n=1)	10,27 ± 9.7	5.37 ± 8.33 [0-246]			15.1
	[0-0,79] (n=5)		[0,8-24,6] (n=6)				
Urinary glyphosate (mg/L) [ranges]	1614 ± 1960	15550 ± 2474	12732 ± 10815	10360 ± 8828		10983 ± 8763 [5750-21100] (n=3)	
	[228-3000] (n=2)	[13800-17300] (n=2)	[2.49-91.5] (n=3)				

We defined renal toxicity as elevation of creatinine > 120 µmol/L and hepatic toxicity as elevation of transaminase > 2N; high lactate > 2.2 mmol/L, low bicarbonate < 24 mmol/L. Taken dose (a): by looking at the clinical files, we defined a mouthful as 50 mL, a glass as 150 mL and a large glass as 250 mL.

Tableau 18 : Caractéristiques cliniques et paramètres biologiques lors de l'intoxication au glyphosate, d'après Zouaoui [84].

Bien qu'il ait souvent été constaté une forte corrélation entre la symptomatologie de l'intoxication et les concentrations sanguines observées [84], ni le niveau sérique de glyphosate en tant qu'indicateur de la toxicité, ni la dose létale définitive chez l'humain n'ont été fermement établis à l'heure actuelle ; il a toutefois été estimé que le décès survenait lorsque le taux plasmatique de glyphosate se trouvait au-delà de la ligne 900 µg/mL (H + 3 h) - 10 µg/mL (H + 40 h après intoxication) en coordonnées semi-logarithmiques [82,85]. Les concentrations sanguines et les doses ingérées coïncident avec la symptomatologie et peuvent être utiles pour évaluer la gravité de l'intoxication [84], mais il semblerait qu'au vu de la rapidité d'apparition des premières complications après ingestion d'une forte quantité, l'attente des résultats sanguins comme moyen de prédiction de la sévérité de l'intoxication soit impraticable [82].

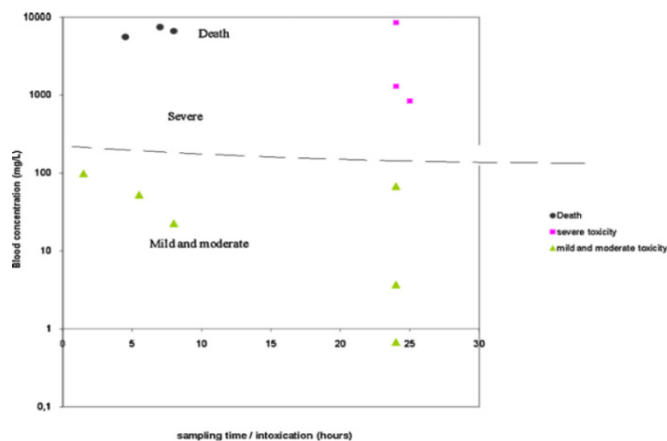


Figure 11 : Concentration sanguine en glyphosate dans 12 cas de la littérature et dans l'étude de Zouaoui avec correspondance temps / gravité de l'intoxication, d'après Zouaoui^[84].

✓ Discussion sur les cas d'empoisonnements humains

Si nous appliquons les DL₅₀ moyennes observées chez le rat et le lapin (respectivement 4320 et 3800 mg/kg) à un homme de 60 kg, il en résulterait pour un humain de ce poids, une valeur de la dose létale 50 comprise entre 228 et 259,2 g de substance active. L'équivalent de cette quantité peut se trouver dans un volume de 556 à 632 mL de formulation ^[82]. La DL₅₀ estimée par Watanabe et Suzuki chez les humains pour les préparations fluides de Roundup[®] est de 2 mL/kg ^[86], ce qui correspond à une dose de glyphosate de 720 mg/kg pour une formulation commerciale traditionnelle (360 g/L). Au regard des différents cas d'intoxication ayant été rapportés, il semble donc que les humains soient moins tolérants aux formulations de glyphosate que les animaux. Selon l'équipe taiwanaise à l'origine de cette conclusion, ceci suggère que les mécanismes de toxicité et les niveaux de tolérances chez les humains diffèrent de ceux des animaux de laboratoire ^[82].

Le mécanisme précis de l'empoisonnement chez les mammifères reste par ailleurs toujours flou, la voie de l'acide shikimique empruntée par le glyphosate chez les végétaux étant absente du règne animal. Talbot et al. ^[87], ont émis l'hypothèse que la toxicité aigüe du glyphosate pourrait résulter d'une interaction avec les mécanismes de la phosphorylation oxydative mitochondriale, tandis que Sawada ^[88] incrimine la POEA comme principale responsable des effets observés.

L'hypothèse des surfactants est également celle défendue par Tai ^[89], qui a conclu après une étude sur l'injection intraveineuse de glyphosate, de surfactants, et de formulations de glyphosate à des chiens, que les surfactants causaient une dépression cardiaque et une augmentation des résistances vasculaires pulmonaires. Différents cliniciens ont noté qu'un certain nombre de patients intoxiqués avec des quantités importantes de formulations concentrées ne montraient que peu, voire même aucun symptômes ou signes cliniques. La quantité ingérée peut ainsi ne pas être un indicateur absolu de la sévérité de l'intoxication ^[82]. Les facteurs prédictifs de complications sérieuses n'ont en outre, toujours pas été clairement élucidés. L'œdème pulmonaire, la détresse respiratoire nécessitant ou non intubation, le choc volémique (P° systolique < 90 mm Hg), l'altération de la conscience, les anomalies de la radiographie pulmonaire, l'insuffisance rénale nécessitant une hémodialyse ou l'hyperkaliémie semblent toutefois être hautement associés à une évolution critique ^[82].

✓ Discussion sur la toxicité de la POEA et de l'AMPA

La POEA serait classée dans la liste 3 des ingrédients inertes de l'US EPA parmi environ 800 autres composés jugés non prioritaires en termes d'action réglementaire. Il existe peu de données spécifiques à son sujet, les bases de données toxicologiques se référant généralement à la classe des surfactants ou des détergents anioniques sans faire de distinction ^[90].

Elle est sévèrement irritante pour la peau et corrosive pour les yeux chez le lapin, mais n'a pas semblé produire d'irritation ni de sensibilisation cutanée lors des tests sur peau humaine avec une solution à 30 % ^[90]. Bien que certains auteurs avancent qu'elle serait deux à trois fois plus toxique que le glyphosate technique ^[79], il reste difficile de connaître son impact réel sur la toxicité des formulations commerciales. Les résultats cliniques issus des cas d'ingestion intentionnelle la suggèrent comme principale responsable des effets observés, toutefois, ces intoxications ont souvent été associées à une prise conjointe de médicaments et d'alcool et il est connu qu'une consommation d'alcool excessive peut provoquer la suppression des réflexes et amener à des troubles respiratoires graves. Ce sont

deux cas montrant des effets extrêmement similaires à ceux observés lors d'un empoisonnement au Roundup® qui ont permis d'étayer l'hypothèse de sa responsabilité : un avec un shampooing et un autre avec un dispersant. Dans ces deux cas, il a été observé hypervolémie, leucophlegmasie, œdème pulmonaire, des symptômes au niveau des voies digestives, de la stupeur et une hémolyse. Une diminution importante du coefficient d'efficacité du ventricule gauche et du système vasculaire périphérique accompagnait ces symptômes^[90].

La POEA présentant une toxicité supérieure au glyphosate technique, nous ne pouvons éliminer l'hypothèse d'un lien entre ce produit et les effets observés lors de l'ingestion de la formulation commerciale. Il est probable qu'elle soit responsable des irritations de la voie gastro-intestinale lors de l'ingestion. Les études animales n'ont pas démontré de différence significative entre la toxicité du produit technique et la toxicité de la formulation commerciale ce qui laisse encore une fois penser que l'humain pourrait être plus sensible à ses effets^[90]. Une synergie d'action entre le glyphosate et la POEA a par ailleurs été constatée au regard des effets toxiques pulmonaires du mélange sur des rats. Le Roundup® (glyphosate + POEA) présentait dans une étude conduite par Martinez et Brown^[91], des effets toxiques plus sévères sur les poumons que la POEA seule (alors que des doses de POEA allant jusqu'à 1,03 g/kg, administrées par voie orale n'ont pas entraîné de lésions pulmonaires significatives ni de morts, l'administration de Roundup® contenant des quantités égales de POEA causait la mort de tous les sujets dans un délai de 24 heures)^[42].

La toxicité subchronique de la POEA a quant à elle été évaluée lors d'études d'une durée de 1 ou 3 mois chez le rat et de 14 semaines chez le chien. Les principaux effets observés étaient liés aux propriétés irritantes du surfactant pour la voie gastro-intestinale. À des doses maternelles toxiques, la POEA n'aurait eu aucun effet sur les fœtus, elle ne serait donc pas tératogène^[22,90]. Malgré ces conclusions et la discutabilité d'un tel critère pour exclure qu'une substance puisse être ou non tératogène, il semblerait que la POEA et l'AMPA soient tous les deux considérablement plus toxiques pour le développement que le glyphosate^[79]. Dans sa revue sur les propriétés de la molécule, Williams^[22] donnait des NOAELs pour le

développement chez les rats de 400 mg/kg/j pour l'AMPA (basés sur des effets au niveau du poids corporel chez la mère et les fœtus) et de 15 mg/kg/j pour la POEA (basés sur la diminution de la consommation alimentaire et quelques signes cliniques moyens) [79]. Les toxicités relatives constatées *in vitro* vis-à-vis de cellules humaines ombilicales, embryonnaires et placentaires par Benachour et Seralini [92] se classaient ainsi : POEA > Roundup® > AMPA > glyphosate. Leurs travaux confirment clairement l'existence d'une toxicité synergique entre le glyphosate, la POEA et l'AMPA, et démontrent que les adjuvants présents dans les formulations de Roundup® ne sont pas inertes [79,92].

Le tableau 19 reprend et compare les toxicités respectives du glyphosate, de la POEA et de l'AMPA. Devant la multiplicité des formulations de glyphosate présentes sur le marché et de leurs compositions, celles-ci n'ont délibérément pas été incluses.

Toxicité aiguë				
	<i>DL</i>₅₀ orale (rat)	<i>DL</i>₅₀ dermale (lapin)	<i>CL</i>₅₀ inhalation (rat)	
Glyphosate	> 2000 mg/kg	> 2000 mg/kg	> 5 mg/L	UE (2002)
POEA	1200 mg/kg	> 1260 mg/kg	-	Williams (2000)
AMPA	8300 mg/kg	-	-	IPCS (1997)
Toxicité orale à 90 jours				
	<i>NOAEL</i>	<i>LOAEL</i>	<i>Observations</i>	
Glyphosate	1500 mg/kg/j	4500 mg/kg/j	basées sur une diminution du poids (souris)	US EPA (2006)
POEA	36 mg/kg/j	-	Basées sur une diminution du poids et sur une irritation intestinale (rat)	US EPA (2006)
AMPA	400 mg/kg/j	1200 mg/kg/j	Basées sur une diminution du poids et sur des lésions de la vessie (rat)	US EPA (2006)
Toxicité chronique				
	<i>NOAEL</i>	<i>LOAEL</i>	<i>Observations</i>	
Glyphosate	500 mg/kg/j	-	-	US EPA (2006)
AMPA	> 2,8 mg/kg/j	-	-	Williams (2000)

Tableau 19 : Comparaison des toxicités du glyphosate, de la POEA et de l'AMPA [22,79,93].

5.3 Toxicité chronique et subchronique

Le but de ce travail étant de faire le point sur les risques à moyen et long terme liés à l'utilisation du glyphosate, ce chapitre ne sera dans un premier temps que peu détaillé. Tous les aspects de la toxicité chronique et subchronique du produit seront en effet repris et complétés de façon approfondie dans le chapitre suivant. Seuls figurent ici les risques retenus lors de la dernière évaluation du glyphosate par l'Union Européenne en 2002, présentés sous forme de tableau synthétique.

Toxicité subchronique	
Organe cible	Foie, muqueuses gastro-intestinales, glandes salivaires
NOAEL/NOEL pertinent le plus bas (voie orale)	90 j, rats : 2000 ppm (équivalent à 150 mg/kg/p.c./j)
NOAEL/NOEL pertinent le plus bas (voie dermale)	21 j, rats : > 1000 mg/kg/p.c./j
NOAEL/NOEL pertinent le plus bas (inhalation)	2 sem, rats : > 3,8 mg/L
Toxicité chronique	
Organe cible / effets	<ul style="list-style-type: none"> - Foie (augmentation du poids de l'organe ; signes biochimiques et histologiques) - Glandes salivaires (augmentation du poids de l'organe ; signes histologiques) - Muqueuses gastro-intestinales et vessie (signes histologiques) - Yeux (cataracte)
NOAEL pertinent le plus bas	2 ans, rats : 31 mg/kg/p.c./j
Toxicité pour la reproduction et le développement	
Effets sur la reproduction	Réduction du poids des petits à des doses toxiques pour les parents
NOAEL/NOEL pertinent le plus bas pour la reproduction	1000 ppm (700 mg/kg/p.c./j)
Effets sur le développement	Effets confinés à des doses maternelles toxiques : <ul style="list-style-type: none"> - Moindre nombre de fœtus viables - Réduction du poids des fœtus - Retard d'ossification - Incidence augmentée des anomalies squelettiques et viscérales
NOAEL/NOEL pertinent le plus bas pour le développement	Rat : 300 mg/kg/p.c./j
Autres	
Génotoxicité	Non génotoxique
Carcinogénicité	Absence de preuves de carcinogénicité
Neurotoxicité retardée	Pas d'effets pertinents

Tableau 20 : Toxicité chronique et subchronique du glyphosate (révision UE 2002)^[93].

EFFETS CHRONIQUES DU GLYPHOSATE ET DE SES FORMULATIONS SUR LA SANTE HUMAINE : ETUDES ET ANALYSES

1. REGARD CRITIQUE SUR LES ETUDES

TOXICOLOGIQUES DES PESTICIDES ET DU GLYPHOSATE

1.1 Réflexion générale sur le système d'évaluation des pesticides

Dans l'évaluation des risques, ce sont les détails qui comptent. Les conclusions pouvant être tirées d'une étude dépendent fortement de la façon dont les données sont sélectionnées : ce qui est inclus et ce qui est laissé de côté ^[64]. Il est fréquent de voir certains commentaires autorisant à une étude une marge de manœuvre quant à son interprétation (laissant de ce fait une incertitude sur le comportement de la toxine testée dans le corps humain). Des arguments généraux pourront par exemple permettre de prétendre qu'une substance est métabolisée par le foie ou ne traverse pas la barrière placentaire chez la femme enceinte afin d'éliminer les conclusions gênantes d'une étude montrant une toxicité *in vitro*. Même des cas de dommages évidents peuvent être minimisés de la sorte. Un porte-parole scientifique anonyme confie : "*Il y a beaucoup de trucs qui sont utilisés [...], un régulateur m'a confié qu'avec le système actuel d'évaluation des risques, vous pourriez obtenir l'approbation pour n'importe quel produit chimique, y compris le DDT*" ^[64].

Le système d'évaluation des risques des pesticides dans l'UE n'est dans tous les cas ni transparent, ni facile à comprendre ^[64]. En théorie, le dossier d'études de l'industrie sur un pesticide et les discussions des régulateurs ainsi que leurs justifications pour la décision finale d'approbation ou de rejet appartiennent au domaine public. Dans la pratique, ce n'est pas si simple. Pour reprendre

l'exemple du glyphosate, les auteurs du rapport traitant du pouvoir tératogène de la molécule "Roundup and birth defects - Is the public being kept in the dark?" ^[64] confient par exemple avoir eu de nombreuses difficultés pour obtenir leurs supports auprès des autorités. Quand ils ont finalement été obtenus, une partie du dossier d'évaluation de l'Allemagne (le pays membre en charge de l'évaluation du glyphosate pour l'Union Européenne) avait été retenu. Selon les dires des auteurs, les supports ont été confusément présentés et difficiles à interpréter, et dans le dossier d'évaluation lui-même, les justifications pour les décisions importantes n'ont pas été enregistrées dans le détail ^[64].

Un autre défaut majeur du système d'évaluation est de faire reposer la validation des dossiers sur des études sélectionnées exclusivement par l'industrie : cela conduit la plupart des firmes à ne présenter que les études qu'elles ont elles-mêmes menées ou financées et à laisser de côté les recherches indépendantes. La protection des données est revendiquée pour la plupart de ces études pour des raisons de confidentialité commerciale ; c'est la pratique courante (officiellement parce qu'elle empêche les données de pénétrer dans les mains de sociétés concurrentes), malheureusement, elle empêche également les scientifiques publics et indépendants d'évaluer ces données. Des tests de qualité et de fiabilité inconnus sont donc utilisés pour permettre la mise sur le marché des pesticides. Il n'existe pas non plus de système transparent pour l'examen des données des scientifiques indépendants qui viennent au jour après l'approbation, comme il ressort de l'étude de cas de Carrasco, un travail largement repris dans ce rapport ^[64].

Même s'il existe des failles incontestables avec le processus d'examen par des pairs de la littérature scientifique (problèmes de biais de publication où certains types de résultats sont plus susceptibles d'être publiés que d'autres, de pressions placées sur les éditeurs de journaux ou encore le fait que certaines revues aient été générées ou "capturées" par l'industrie et utilisées pour la relecture par des pairs reliés à l'industrie), il y a un large accord dans la communauté pour dire que la revue de publications par des pairs est la meilleure méthode actuellement disponible pour assurer des données

scientifiques fiables ^[64,94-96]. La force de ce processus d'examen est que les études publiées dans la littérature ouverte peuvent être évaluées par des experts indépendants. Leurs résultats peuvent être confirmés, construits sur, ou contredits par d'autres études, ce qui n'est pas le cas lorsque les travaux ne sont pas accessibles pour des raisons de secret commercial ^[64].

En outre, le risque inhérent à laisser aux industriels le pouvoir de sélectionner les études qu'ils vont présenter à l'examen est celui de ne voir que celles présentant leur produit sous un jour favorable ou tirant des conclusions sécuritaires alors que des études indépendantes et non motivées par un objectif commercial seraient selon toute vraisemblance plus appropriées pour montrer objectivement d'éventuels préjudices. Grâce à ce mode de sélection et malgré un problème évident de conflit d'intérêts, ce système permet d'écarter du processus réglementaire nombre d'études aux conclusions gênantes et contraires aux intérêts des fabricants, tout cela au détriment de la santé des consommateurs - le meilleur exemple connu à ce sujet est celui des études de l'industrie du tabac qui ont réussi à retarder la réglementation pendant des décennies en créant le doute et la controverse sur les effets du tabagisme actif et passif ^[95].

Pour justifier l'absence d'études indépendantes dans leurs dossiers d'évaluation, les industriels ont souvent recours au prétexte que leurs propres recherches sont fiables et de haute qualité car menées dans le cadre des règles des Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL) ^[64]. Ces règles, initiées par la US Food and Drug Administration en 1978 dans une tentative de mettre fin au grave problème de la fraude de l'industrie dans les tests réglementaires des pesticides, produits chimiques et produits pharmaceutiques, sont exigées par l'US EPA pour l'ensemble des études soumises au dossier d'approbation depuis 1989 et spécifient le processus organisationnel et les conditions sous lesquelles les études soumises à évaluation doivent être prévues, réalisées, contrôlées, enregistrées et rapportées ^[64]. Leurs lignes directrices sont fixées par l'OCDE (Organisation de coopération et de développement économiques), un organisme qui n'est pas dédié à la santé publique, mais à promouvoir le commerce

international et le développement économique. Elles imposent le choix des animaux de laboratoire, le nombre d'animaux, le temps, et les doses d'exposition ^[97,98]. L'objectif initial lors de la mise en place de ces normes était d'établir un ensemble de tests standardisés qui seraient acceptables dans tous les pays membres de l'OMC (l'OMC étant arrivée à un accord avec l'OCDE), ceci afin de faciliter le commerce international, car tous les pays concernés devaient s'engager aux mêmes exigences de tests. Mais ces normes ne correspondent qu'à un système de gestion et ne sont en aucun cas une marque de fabrique - et encore moins une garantie de "bonne science" ^[64,97,98].

1.2 Les bonnes pratiques de laboratoire

1.2.1 Une arme anti-fraude? - Histoire d'un scandale : de IBT à Craven Labs

Le passage aux normes BPL a été motivé par un cas très médiatisé de fraude impliquant une compagnie appelée Industrial Bio-Test Laboratories (IBT). En 1977, ce laboratoire qui comptait à l'époque parmi les plus importants des États-Unis et qui informait régulièrement le gouvernement américain, a été accusé par le grand jury fédéral de Chicago de falsification d'études sur des médicaments et des produits chimiques pouvant être cancérigènes. L'approbation de 15 % des pesticides homologués aux États-Unis avait alors été remise en question ^[99,100]. Des centaines d'études réalisées sur de nombreux pesticides s'avèreraient encore aujourd'hui sans valeur à la suite des pratiques frauduleuses et des négligences du laboratoire IBT ^[4].

En faisant allusion aux fraudes d'IBT, les porte-parole de l'industrie ont évoqué "l'égarement", "l'événement isolé" qui ne pouvait en aucune façon porter atteinte aux procédures habituelles de contrôle des produits chimiques et pharmaceutiques ; mais la révélation de graves carences découvertes dans les travaux issus d'un certain nombre d'autres laboratoires a contribué à mettre en doute les assurances de l'industrie quant à la valeur des études présentées : on a vu des rapports faisant état d'accouplement de rats dont on avait déjà enregistré le décès ; une étude fut baptisée "crayon magique" parce que la

plupart des analyses sanguines reprises sur le rapport final n'avaient en fait jamais été effectuées ; on a même été jusqu'à enregistrer régulièrement le poids d'animaux morts depuis des semaines! L'exemple d'un chercheur de l'Université de Boston ayant présenté des rapports régulièrement falsifiés et s'étant vu gratifié de la somme d'un million de dollars pour réaliser ses travaux a également été cité. Le scandale s'amplifia lorsque l'on apprit que l'ancien Président du laboratoire IBT avait, par inadvertance, ordonné la destruction de centaines de rapports réclamés par l'EPA. Parmi ces documents figuraient des études "long terme" sur le pouvoir cancérigène de substances utilisées dans les plastiques, les herbicides, les cyclamates et les édulcorants artificiels ^[4].

Malgré la mise en œuvre des BPL, un deuxième cas de fraude majeure a été découvert dans les années 1990, cette fois chez Craven Labs ^[99]. Il est intéressant de noter que ces deux cas - aussi bien IBT que Craven Labs - ont impliqué entre autres produits, des essais toxicologiques sur le Roundup® et ses résidus à des fins réglementaires pour des laboratoires sous contrat avec Monsanto ^[64]. La firme américaine affirma plus tard avoir répété ces tests en vertu des règles de BPL, mais de toute évidence, les BPL n'empêchent pas la fraude, Craven Labs en est l'exemple. Elles ne garantissent pas non plus l'assurance d'une science de haute qualité ^[64].

1.2.2 Des protocoles critiqués par les scientifiques indépendants

Les BPL et leur qualification pour reconnaître ou non de la validité d'une étude et de son protocole font partie des sujets majeurs de discordance entre la science indépendante et celle proposée par l'industrie : les tests de l'industrie sont en effet pour la plupart réalisés afin de trouver un éventail étroit d'effets bruts, alors que ceux de la science indépendante disposent de facultés leur permettant de s'orienter plus largement vers la recherche d'effets plus difficiles à mettre au jour - en ayant notamment recours à des tests non BPL ^[64]. Bon nombre de scientifiques indépendants s'accordent ainsi pour dire que les tests de l'OCDE fixent des critères rigides et scientifiquement incorrects dans les essais toxicologiques ^[64], l'omnipotence de ces normes sur les processus de

réglementation a été fortement critiquée dans un article co-signé par 30 d'entre eux ^[100]. Les auteurs soulignent que les BPL "ne précisent rien au sujet de la qualité de la conception de la recherche, des compétences des techniciens, de la sensibilité des tests, ni si les méthodes employées sont en cours ou dépassées" ^[95].

Un autre examen critique les BPL dans les études de toxicité pour leur utilisation de protocoles désuets, dont certains "n'ont pas réussi à se moderniser depuis près de 100 ans" : "De très fortes doses sont utilisées (pour assurer la signification statistique, en raison de l'insensibilité des tests), mais de tels niveaux de quasi-empoisonnement peuvent s'avérer très éloignés de ceux rencontrés en conditions réelles. Les doses auxquelles les organismes sont effectivement exposés demeurent la plupart du temps non testées et les animaux de laboratoire sont tués avant l'âge de la vieillesse ce qui a pour effet de masquer la plupart des maladies en voie de développement. En bref, les tests BPL utilisent des protocoles qui ne trouvent pas de toxicité" ^[101].

1.2.3 Un bouclier pour l'industrie

Malgré ces lacunes, les régulateurs gouvernementaux pour la réglementation des pesticides et des produits chimiques continuent d'utiliser les données provenant de l'industrie et des tests conformes aux exigences de l'OCDE comme les seules recevables pour déterminer les niveaux de sécurité. Les BPL ont finalement été utilisées pour créer un système de réglementation qui exclut la révision ouverte par des pairs de la littérature scientifique. Un critique les a comparés à un "bouclier" que l'industrie utiliserait pour se protéger contre les conclusions gênantes des scientifiques de la littérature indépendante ^[101]. Les organismes de réglementation à travers le monde, y compris la Commission européenne, la DG SANCO et l'European Food Safety Authority, agissent de concert dans ce processus, faisant reposer l'évaluation des produits chimiques et des pesticides presque exclusivement sur les travaux BPL de l'industrie et n'examinant qu'une quantité limitée d'études non BPL ^[100,101].

1.2.4 Ce qu'une ouverture à des tests non BPL et à la science indépendante permettrait de mieux appréhender :

- **Les effets fonctionnels sur les organes et les systèmes**

Les tests de l'industrie ciblent principalement des changements pouvant apparaître dans les tissus ainsi qu'un certain nombre de changements structuraux tels que des malformations ou des tumeurs. Ces manifestations se produisent souvent à des doses élevées, et ces tests manquent parfois certains changements fonctionnels qui se révèlent à des doses plus faibles et qui reflètent plus étroitement les effets de l'exposition dans la vie réelle. De telles modifications sont importantes, car elles peuvent conduire à d'autres pathologies et à des conditions plus difficiles à inverser. Elles jouent un rôle de signalisation dans la prédiction de problèmes de santé et devraient donc être davantage prises en compte dans la présentation des dossiers d'approbation. La littérature scientifique indépendante, qui n'est pas liée à la conception des essais de l'OCDE, a jusqu'ici été plus efficace que la science de l'industrie pour trouver ces effets fonctionnels mais reste pratiquement ignorée dans les évaluations des risques des pesticides ^[64].

- **La notion de perturbation endocrinienne**

Les critères de l'OCDE ne tiennent pas compte du fait que les effets perturbateurs endocriniens soient souvent plus marqués à de faibles doses voir même absents aux doses telles que celles préconisées. Bien que l'hypothèse selon laquelle il existerait une dose sûre en dessous de laquelle aucune toxicité significative ne se produit ait été contestée par la littérature scientifique indépendante ^[102], l'OCDE ne s'est pas encore réconcilié avec ces effets à faible dose ni avec la complexité des relations dose-réponse ^[64]. Un scientifique critique qui parle sous couvert d'anonymat confie : *"Il faudra probablement à l'OCDE 10-15 années pour mettre au point un ensemble complet de tests prenant en compte la perturbation endocrinienne - et qui d'ici là seront à nouveau dépassés. Sur la perturbation endocrinienne, seuls quelques tests standardisés sont disponibles pour le moment et il n'y a pas de stratégie globale pour décider quelles substances devraient être soumises à ces tests"* ^[64].

Les autorités semblent cependant prêter attention à ce dernier point, puisque la Commission européenne a déclaré en 2009 qu'elle s'attendait à ce que sa gamme de tests sur les effets perturbateurs endocriniens des pesticides soit prête pour 2013. L'Agence américaine de protection de l'environnement est en avance sur la Commission européenne et l'OCDE et a déjà une stratégie et une liste de substances à dépister. Y figure notamment le glyphosate^[103].

- **La notion de dose sûre, l'impact de la charge existante en toxine dans le corps et les effets synergiques avec d'autres composés**

Tweeddale [101] a comparé les NOAEL de l'industrie et des tests indépendants pour des dizaines de produits chimiques et a constaté que dans tous les cas, les études indépendantes détectaient d'importants effets toxiques à des niveaux bien inférieurs à ceux que les études de l'industrie prétendaient comme sûrs.

Même l'hypothèse sous-jacente de l'évaluation des risques, selon laquelle il existe un niveau sécuritaire en dessous duquel un pesticide toxique n'est pas toxique, est en fait discutable. De nombreux composés s'accumulent dans l'organisme. Parmi eux, certaines toxines, les produits chimiques perturbateurs endocriniens en particulier, pourraient être plus actives à de faibles concentrations qu'à de fortes concentrations^[64].

D'autres aspects à ne pas être suffisamment examinés dans l'évaluation des risques sont l'impact de la charge existante en toxines dans le corps de l'individu et les effets synergiques qui ne sont pas visibles lorsque les composés sont testés isolément (comme c'est le cas avec les tests de l'OCDE)^[64]. Dans les conditions normales d'utilisation, l'exposition se fait avec un produit formulé contenant des adjuvants dont sont capables d'augmenter la biodisponibilité, la bioaccumulation et parfois même la toxicité de la substance active dans l'organisme^[92] : l'étude des risques devrait donc naturellement tenir compte de leur présence dans les formulations. Malheureusement, ceux-ci sont généralement considérés comme de simples diluants pour des raisons réglementaires et ignorés des tests de l'industrie^[92]. La non prise en compte des études réalisées avec le produit formulé peut ainsi préoccuper par les lacunes qu'elle laisse dans la connaissance

des dangers d'une substance : le glyphosate associé au POEA est par exemple désigné comme étant plus toxique que le glyphosate seul dans plusieurs études indépendantes ^[92,104]. De telles publications ne devraient pas être ignorées, car elles apportent une vision nouvelle et plus ancrée dans la réalité que des travaux réalisés sur une substance active seule.

- **Les variations inter et intra individuelles**

Les individus et les espèces varient dans leur sensibilité aux toxines ainsi qu'aux différents stades de leur développement et de leur maturation, et à différents stades de leur cycle biologique. Même la science indépendante dans ses dernières avancées, n'a que seulement commencé à explorer les effets réels des produits chimiques sur les groupes vulnérables tels que les fœtus, les nourrissons, les enfants, les personnes âgées ou les personnes immunodéprimées ^[64].

1.3 Une nouvelle réglementation pour l'évaluation des pesticides

La nouvelle réglementation sur les pesticides (1107/2009 - entrée en vigueur en juin 2011) indique clairement que le Parlement européen et le Conseil ne dépendront plus des seuls documents fournis par l'industrie et de ses études généralement non publiées en vertu des règles de confidentialité commerciale. Elle affirme que la "relecture par des pairs de la littérature scientifique ouverte" doit être prise en compte à partir de maintenant dans l'évaluation des pesticides ^[64].

Elle résout également le problème des études anciennes et dépassées qui dominant encore les dossiers d'approbations de nombreux produits en affirmant que les études de la littérature ouverte publiées dans les dix années précédant la présentation du dossier doivent être incluses dans l'évaluation ^[64].

Parmi les nouvelles notions et développement positifs, apparait aussi celle d'exclusion à priori. Cette notion stipule que si un pesticide présente certaines

propriétés potentiellement dangereuses selon des critères toxicologiques et environnementaux précisés par le règlement, il devrait automatiquement être rejeté. Cela diffère de la méthode actuelle d'évaluation des risques, qui suppose que même si le risque existe, il peut être géré ^[64]. Seraient exclus à priori selon ce principe :

- Les molécules mutagènes de catégories 1a et 1b.
- Les molécules cancérigènes et reprotoxiques de catégories 1a et 1b.
- Les perturbateurs endocriniens néfastes pour l'homme (définition à préciser d'ici à 2015).
- Les polluants organiques persistants (POP).
- Les polluants persistants, bioaccumulables, toxiques (PBTP).
- Les polluants très persistants et très bioaccumulables (vPvBP).
- Les produits ayant des effets sur les abeilles ^[105].

L'ancienne directive 91/414 est beaucoup moins efficace que la nouvelle. Avec elle, les études menées par des pairs de la littérature scientifique indépendante étaient susceptibles de ne pas être prises en compte car elles n'étaient pas explicitement préconisées dans l'inclusion du dossier. La directive 1107/2009 remédie à ce problème et apporte plus de transparence, mais ne résout toujours pas le risque inhérent à laisser aux firmes le contrôle de la sélection des études à présenter ^[64]. L'obligation de faire une recherche complète et non sélective suffirait à maîtriser ce risque, mais l'European Food Safety Authority a quelque peu détourné l'esprit initial du nouveau règlement par l'émission d'un document d'orientation sur l'utilisation de la science dans l'évaluation des pesticides ^[64]. Ce document ^[106] va à l'inverse des intentions de la nouvelle directive et incite l'industriel à ne sélectionner que les études qu'il souhaite inclure dans le dossier en lui laissant le loisir d'évaluer lui-même la fiabilité des études, la possibilité d'effectuer des recherches sélectives, et l'aptitude à définir si une étude est ou non pertinente.

La première source que le guide recommande de consulter est un document édité par un chercheur de BASF, H.J Klimisch ^[107] (1997) qui propose une liste des "catégories de fiabilité" afin d'évaluer la pertinence d'une étude pour l'inclusion

dans un dossier réglementaire. Bien que l'approche qualitative de Klimlisch fasse actuellement l'objet de propositions de modifications ^[108], sa catégorie présentée comme la plus fiable (1 - "fiable sans restriction"), consiste à l'heure actuelle en des études menées préférentiellement selon les règles de BPL au détriment de certaines études indépendantes qui ne suivent pas les règles de l'OCDE ^[64,107]. On peut toutefois relever que des études non BPL apparaissent parfois dans les dossiers présentés par les industriels pour l'approbation de certains pesticides. Les travaux cités par Williams ^[22] pour soutenir que le glyphosate n'est pas toxique pour la reproduction comprennent par exemple des études non BPL de Schroeder (1981) et Tasker (1980) qui marquent cette contradiction ^[64].

Le guide de l'EFSA encourage également l'industrie à éviter la sélection de certaines études qui ne seraient pas "pertinentes" pour l'évaluation des risques humains. Les espèces "pertinentes" pour les études toxicologiques sont à sélectionner parmi les mammifères, de préférence des rats, des souris et des chiens. Seraient à exclure les études comme celle de Carrasco, réalisée sur des grenouilles et des poulets - bien que les mécanismes de développement chez les humains soient similaires ^[64,106]. Les voies d'exposition orale, cutanée, ou inhalatoire seraient également à privilégier ^[64,106].

N'utiliser que ces voies d'exposition pourrait conduire à l'exclusion d'études comportant des conclusions inopportunes de l'évaluation des risques de certains pesticides. Parmi les résultats de recherches exclus par cette définition, on retrouve une grande partie de la recherche sur le glyphosate et le Roundup[®] menée par l'équipe du professeur Gilles-Eric Séralini ainsi que de nombreuses études indépendantes qui utilisent l'injection comme voie d'exposition ^[64]. Les travaux réalisés sur cultures cellulaires sont également concernés.

Contrairement aux autres voies, l'injection permet à une substance active de contourner les barrières de protections naturelles, telles que la peau, les muqueuses ou le foie. Selon le point de vue de l'industrie, cela se traduit par des concentrations anormalement élevées par rapport à celles pouvant être attendues suite à une exposition en conditions réelles. Bien que potentiellement fondé, cet argument ne peut être reçu sans un examen plus approfondi des

doses administrées. Les travaux de Carrasco ^[104] montrent par exemple des dangers sur la reproduction à des doses tout à fait cohérentes, comparables aux concentrations sanguines obtenues dans les études d'alimentation animales, mais ont été rejetés au prétexte qu'une exposition par injection menant à des malformations à partir de concentrations de Roundup[®] et de glyphosate inférieures à celles utilisées dans l'agriculture n'était pas pertinente pour l'évaluation des risques humains. Une meilleure approche serait au moins d'utiliser ces travaux dans un but de signalisation d'effets jusqu'ici non décelés.

2. ETUDES SUR LA FERTILITE ET LE DEVELOPPEMENT

2.1 Fertilité et reproduction

Le glyphosate est depuis longtemps considéré comme un produit ne présentant pas d'effets sur la reproduction ou la fertilité, la réglementation l'a classé comme non toxique envers la fertilité, la reproduction ou le développement dans les conditions recommandées d'utilisation, tout comme le Roundup[®] et son principal surfactant la POEA.

Williams ^[22] cite dans sa revue deux études multigénérationnelles (non publiées) menées pour le compte de Monsanto par Schroeder (1981) et Reyna (1990) ayant permis ces conclusions ; dans la première, le glyphosate a été introduit dans l'alimentation chez des rats de trois générations successives à des doses de 0, 3, 10 ou 30 mg/kg p.c./jour. Aucun effet associé au traitement n'avait alors été rapporté sur les accouplements, la fertilité ou les paramètres reproductifs. La seconde série de tests, également chez les rats, a été conduite à des niveaux alimentaires de 0, 2 000, 10 000 ou 30 000 ppm sur deux générations. Des diminutions de la prise de poids chez les animaux parents ont été observées à 30 000 ppm. Les autres effets observés à la plus haute dose ont été une moindre prise de poids chez les petits durant la fin de la lactation ainsi qu'une diminution équivoque de la taille moyenne des portées. Une étude de toxicité subchronique conduite chez les rats F344 par le NTP (1992) est également mentionnée : au cours de cette recherche des diminutions de la

concentration de spermatozoïdes par épидидyme ont été rapportées aussi bien aux doses de 25 000, que de 50 000 ppm, mais Williams certifie que toutes les valeurs enregistrées appartenaient à l'intervalle de limites normalement constaté et rapporté par le NTP lors d'une analyse de leurs données de contrôles historiques sur ces rongeurs. Les réductions apparentes n'étaient pas corrélées aux doses ni accompagnées de diminutions du poids des épидидymes ou de la quantité de spermatozoïdes par poids de testicule, la relation avec le traitement serait donc selon lui douteuse. Les autres paramètres ne seraient pas altérés chez les rats mâles. Chez les rats femelles traités à la plus haute dose, une augmentation du cycle œstral a été mise en évidence par rapport aux animaux témoins (5,4 jours à 50 000 ppm contre 4,9 jours). Ce paramètre étant très variable chez les rats Fisher 344 (de 4 à 6 jours), il n'est cependant pas certain que cet effet soit lié à l'administration de glyphosate [22].

Malgré ces premières conclusions, plusieurs publications postérieures sont venues étayer l'hypothèse selon laquelle le glyphosate - particulièrement tel qu'il est formulé dans le commerce - pourrait induire des effets indésirables significatifs sur le système reproducteur durant la puberté et à l'âge adulte. Yousef [109] a constaté que l'exposition subchronique au glyphosate produisait des effets sur les caractéristiques de la semence chez les lapins blancs de Nouvelle Zélande ; les animaux traités dans son étude montraient une réduction du volume des éjaculats, de la concentration de sperme, des niveaux initiaux de fructose, et de l'osmolalité de la semence. Des preuves d'une augmentation du taux de spermatozoïdes morts ou anormaux ont également été rapportées [109].

Bien qu'ayant fait l'objet de vives critiques de la part de Williams [22] concernant aussi bien son protocole que la manière dont les résultats ont été rapportés, l'étude de Yousef [109] paraît pertinente au vu des résultats de plusieurs autres publications. Une diminution de la quantité de spermatozoïdes par épидидyme et de la production journalière de sperme à l'âge adulte, une augmentation du pourcentage de spermatozoïdes anormaux et une diminution dose-dépendante du niveau de testostérone sérique à la puberté accompagnées de signes de dégénérescence des spermatides individuels

durant ces deux périodes ont par exemple été observées par une autre équipe chez des rats dont les mères avaient été exposées *in utero* et durant la lactation à une formulation de glyphosate (doses de 50, 150 ou 450 mg/kg administrées oralement) ^[110].

Une autre étude réalisée chez des rats pré-pubères a de son côté montré que l'herbicide influait de manière significative et dose-dépendante sur la progression de la puberté en retardant son apparition. Outre ce phénomène, les rats traités montraient une diminution significative de la hauteur de l'épithélium des tubes séminifères et une augmentation du diamètre luminal. Ces signes histologiques étaient, comme dans l'étude précédemment citée, accompagnés d'une réduction de la production de testostérone, et ce chez tous les groupes traités ^[111]. Les mêmes auteurs ont toutefois observé lors d'une nouvelle recherche sur la progéniture mâle dont les mères avaient été exposées durant leur gestation, des résultats en tous points opposés à ceux relevés au cours de leurs précédents travaux. Contrairement aux rats qui avaient été traités durant leur période pré-pubère, les animaux dont l'exposition avait eu lieu *in utero* montraient une apparition plus précoce de la puberté. De tels résultats suggèreraient que l'exposition maternelle au glyphosate perturberait le processus de masculinisation chez la progéniture, favorisant chez elle des changements comportementaux et histologiques ainsi que la survenue de problèmes endocriniens affectant les paramètres reproductifs. Ces changements consécutifs à l'exposition maternelle et associés à l'hypersécrétion des androgènes augmentaient chez les animaux l'activité gonadique et la production de sperme ^[112].

2.2 Effets endocriniens

Il a été plusieurs fois suggéré que les formulations de glyphosate pouvaient agir comme des perturbateurs endocriniens et interférer dans le développement du système reproducteur. En confirmation de cette hypothèse, l'activité du glyphosate sur l'aromatase, une enzyme responsable de la transformation des androgènes en estrogènes a été constatée à plusieurs reprises au cours de

différentes recherches ^[92,113,114]. Il est affirmé dans l'une d'elles que le Roundup[®] serait capable d'inhiber cette conversion en agissant sur les niveaux de l'ARNm de l'aromatase dès 10 mg/L, et qu'il provoquerait une perturbation dose-dépendante et linéaire de l'activité transcriptionnelle des androgènes et des estrogènes à des doses encore inférieures (à partir de 0,5 ppm pour les récepteurs androgéniques et de 2 mg/L pour les récepteurs estrogéniques - essais réalisées à partir du protocole de Thompson & Siiteri, 1974, modifié tel que décrit par Dintinger, 1989 dans lesquels des cellules HepG2 ont été exposées à des concentrations non toxiques de glyphosate seul ou de Roundup[®]) ^[114].

L'effet inhibiteur direct du glyphosate sur l'aromatase a été observé sur différents tissus et chez différentes espèces (lignées cellulaires issues de placenta ou de rein embryonnaire, de testicules équin ou d'extraits frais de placenta humain) ; les cellules embryonnaires ont été les plus sensibles et ont montré à la fois une bioaccumulation et des effets retardés dans le temps, suggérant que l'impact du glyphosate puisse être amplifié en cas d'expositions répétées, y compris à de très faibles doses comme la DJA (0,3 mg/kg) ^[113]. Cet effet direct répondait d'une manière dose-dépendante ^[113] et était dans une autre étude, accompagné d'une atteinte de l'expression des gènes de l'enzyme ainsi que d'une perturbation partielle de l'activité ubiquitaire de la réductase à des concentrations plus élevées ^[92]. Malgré tout, les effets endocriniens dépendraient plus de la formulation utilisée que de la réelle concentration en glyphosate ^[114]. Ces effets seraient autorisés et amplifiés par au moins 0,02 % des adjuvants présents dans le Roundup[®], connus pour faciliter la pénétration cellulaire, ce qui devrait être soigneusement pris en compte lors de l'évaluation des pesticides ^[92].

Au-delà de son rôle de transformation, l'aromatase est également considérée comme un facteur limitant impliqué dans la synthèse des estrogènes de laquelle découle de nombreuses fonctions physiologiques telles que la gamétogénèse féminine et masculine, la reproduction, la différenciation sexuelle ou même la croissance osseuse ^[92]. Les effets du glyphosate et de ses formulations sur son activité pourraient ainsi potentiellement avoir de

multiples impacts sur la différenciation sexuelle et cellulaire, le métabolisme osseux et hépatique, la reproduction, la grossesse, le développement, le comportement, ou l'apparition de maladies hormono-dépendantes comme le cancer du sein ou de la prostate ^[114].

En outre, il a été découvert que les formulations de glyphosate déréguleraient un certain nombre de gènes sur des cellules mammaires cancéreuses humaines MCF-7 et auraient un effet synergique avec les estrogènes (17B-estradiol) ^[115]. Parmi les gènes affectés, certains seraient impliqués dans la croissance et la formation de tumeurs, le fonctionnement immunitaire, les phénomènes de pré-éclampsie, d'hypertension, ou de retard du développement foetal ^[115]. Le glyphosate seul ne posséderait pas d'activité anti-estrogénique, mais aurait montré de clairs effets anti-androgéniques dans les tests menés lors des recherches sur l'aromatase ^[114]. Cette absence d'activité estrogénique du produit technique avait déjà été observée par Petit ^[116] puis par Lin et Garry ^[117] après l'exposition à l'herbicide d'une lignée de cellules cancéreuses humaines modifiées (MC-7) ^[59]. Gasnier ^[114] rapporte de son côté qu'en formulation, la plupart des spécialités testées se seraient révélées plus anti-androgéniques qu'anti-estrogéniques, toutes auraient montré leurs premiers effets après seulement 24 heures d'exposition malgré l'utilisation de doses bien inférieures à celles utilisées en agriculture.

Il a également été récemment montré que le Roundup[®] perturbait l'expression post-transcriptionnelle de la protéine régulatrice de la stéroïdogénèse (StAR) sur des cellules testiculaires de Leydig chez la souris avec une fois de plus, une différence entre le glyphosate technique et le produit formulé ^[118]. La production stéroïdienne n'a en effet pas été altérée avec le glyphosate seul, contrairement à la formulation de Roundup[®] pour laquelle la réduction de la stéroïdogénèse a atteint 94 %, majoritairement par l'inhibition de l'expression de la protéine StAR. L'action du Roundup[®] sur l'expression de cette protéine a significativement perturbé la production de progestérone sur les cellules de souris, et serait selon les auteurs, également susceptible d'affecter le métabolisme du carbone, les fonctions immunitaires, la balance ionique ou la fertilité. De tels effets pourraient avoir un impact sur la reproduction chez de

nombreuses espèces animales, y compris chez les humains [118]. Heydens [119] (un chercheur de la société Monsanto) signale toutefois que la réduction de la synthèse de la progestérone observée sur les cellules Leydig, serait la conséquence des altérations provoquées au niveau des membranes mitochondriales par la tallowamine polyéthoxylée, le surfactant présent dans le Roundup®. Cette propriété est connue pour bon nombre d'autres surfactants présents dans les produits ménagers [59]. Une autre étude réalisée sans adjuvants montre que le glyphosate seul n'a pas eu d'effet sur le niveau basal de testostérone ni sur celui induit par la gonadotrophine chorionique recombinante humaine avec les cellules BLTK1 [120].

Enfin, Daruich [121] a constaté que l'exposition maternelle au glyphosate chez les rats induisait de nombreuses anomalies fonctionnelles. Elle portait notamment atteinte à l'activité de certaines enzymes comme la malate déshydrogénase ou la glucose 6-phosphate déshydrogénase [121].

2.3 Potentiel tératogène

2.3.1 Des motifs d'inquiétude

Bien que la position officiellement reconnue aujourd'hui par les autorités en charge de l'évaluation des risques soit de considérer le glyphosate comme non tératogène, il est à noter que plusieurs études semblent converger pour mettre en doute cette opinion et signalent des motifs de toxicité à des doses pouvant être considérées comme susceptibles d'être retrouvées dans le sang. Des travaux ont confirmé que le glyphosate traversait le placenta avec un passage de la circulation maternelle à la circulation fœtale de l'ordre de 15 % [122] et nombre de scientifiques ont d'ores et déjà exprimé leurs préoccupations à propos des concentrations significatives potentiellement capables d'atteindre l'embryon et le placenta au vu du peu d'équipement protecteur généralement utilisé lors de la manipulation de l'herbicide [113]. Les perturbations de l'activité de l'aromatase observées sur des cellules de mammifères l'ont été à partir de concentrations 100 fois inférieures à celles recommandées pour un usage agricole et sont survenues au bout de seulement 18 heures sur les

cellules placentaires humaines [92]. Elles ont été évoquées comme une possible explication des cas de naissances prématurées et de fausses couches observés dans les enquêtes épidémiologiques menées auprès des femmes d'agriculteurs [113]. D'autres expériences de cultures cellulaires ont permis de découvrir que le Roundup® affectait les mécanismes de la transcription - un processus essentiel au bon déroulement du développement embryonnaire précoce - pour des concentrations de l'ordre du millimolaire [8] et qu'il possédait une action toxique (de surcroît considérablement plus importante pour le Roundup® que pour le glyphosate seul à concentrations équivalentes en matière active) sur le développement des neurites [123]. La dose provoquant 50 % d'inhibition de croissance des neurites sur des cellules de neuroblastomes de souris était dans ces expériences de 10 µM pour le Roundup® [8,123].

En dépit d'un certain nombre de critiques concernant ces différents travaux et leurs résultats, et bien qu'il soit souvent difficile de pouvoir se prononcer sur les doses utilisées dans ces études menées *in vitro* pour l'évaluation du risque humain, il semble donc exister un motif d'inquiétude. Un chercheur argentin, Andres Carrasco [104], alerté par le nombre de défauts de fermeture du tube neural et de malformations cranio-faciales survenus dans des régions où les herbicides à base de glyphosate étaient utilisés pour la culture des OGM, a de son côté décidé d'entreprendre une étude embryologique et d'explorer les effets de faibles doses de glyphosate sur le développement en incubant des embryons de *Xenopus laevis* avec des dilutions allant jusqu'au 1/5000^{ème} d'une formulation commerciale. Il a été constaté dans ses expériences que nombre d'embryons traités étaient anormaux, avec des altérations marquées du développement céphalique et de la crête neurale ainsi qu'un raccourcissement de l'axe antéro-postérieur. Les signes d'altération constatés sur la crête neurale ont été plus tard corrélés avec des malformations au niveau des cartilages du crâne au stade de têtard. Des effets similaires ont été observés sur des embryons de poulet, affichant une perte progressive dans le domaine des rhombomères, une réduction des vésicules optiques et une microcéphalie [104].

Contrairement aux observations réalisées dans les autres études mettant en avant de possibles effets tératogènes, les embryons auxquels Carrasco avait injecté du glyphosate pur ont montré des phénotypes très semblables à ceux traités avec la formulation commerciale. Ceci suggérait que le glyphosate lui-même était responsable des phénotypes observés, plutôt qu'un agent tensio-actif ou un autre composant entrant dans ses formulations. Un dosage des gènes rapporteurs a révélé que le traitement augmentait l'activité endogène de l'acide rétinoïque chez les embryons de *Xenopus*. Le co-traitement avec un antagoniste de l'acide rétinoïque remédiait aux effets tératogènes observés pour l'herbicide seul ^[104].

Selon Carrasco ^[104], les phénotypes observés seraient une conséquence de cette augmentation de l'activité endogène des rétinoïdes, composés connus notamment pour leurs propriétés tératogènes. Cette conclusion était dans son étude cohérente avec d'autres phénomènes tels que la diminution de la protéine Sonic hedgedog, signalée à partir de la ligne médiane dorsale embryonnaire, l'inhibition de l'expression d'*otx2*, ou encore la perturbation du développement de la crête neurale céphalique.

Malgré de nombreuses tentatives de discréditation, l'étude de Carrasco et les résultats concordants d'autres scientifiques laissent donc à penser que le glyphosate puisse effectivement être tératogène. Parmi les affirmations avancées pour tenter de nier ses recherches, Carrasco a été accusé d'avoir utilisé des doses bien trop élevées, étant même largement supérieures aux DL₅₀ qui avaient été déterminées pour l'incubation des embryons chez l'espèce de grenouille utilisée dans ses expérimentations ^[124]. Mais les valeurs citées n'ont pas été établies dans les mêmes conditions, une formulation différente de glyphosate avait été utilisée et la POEA avait alors été déclarée comme principale responsable de la toxicité. Il est difficile d'apprécier dans quelle mesure le surfactant intervient dans la toxicité, mais les doses utilisées par Carrasco étaient de toute évidence bien en dessous de ce qui est communément accepté comme létal. Les traitements avec des dilutions allant du 1/5000^{ème} au 1/3000^{ème} ont entraîné une mortalité extrêmement faible des embryons de

grenouille, bien loin des 50 % pouvant être attendus pour une concentration équivalente à la DL₅₀. Ces traitements ont en outre montré une relation entre la dose administrée et le nombre de cas de malformation enregistré ; une relation qui tend à renforcer le crédit pouvant être porté à ses observations et aux doses utilisées dans ses recherches [64,104]. Selon un calcul réalisé dans un rapport reprenant son étude [64], l'équivalent des doses utilisées par Carrasco sur les embryons de grenouille pourrait se traduire par une concentration sanguine de 690 à 950 µg/L, ce qui est comparable aux résultats constatés *in vivo* dans les expérimentations animales (pratiquées généralement entre 50 et 500 mg/kg p.c./jour, et pour lesquels une concentration sanguine de l'ordre de 575 à 5750 µg/L pourrait être attendue après absorption orale). Des signes de malformations avaient par ailleurs déjà été observés chez des têtards incubés avec une formulation de Glyphos® diluée à des concentrations allant de 3,07 à 7,5 mg/L. Les animaux présentaient des queues tordues, des anomalies oculaires, ainsi que des malformations cranio-faciales et de la bouche [125].

Le doute peut-être entretenu par le fait que des signes de malformations aient été enregistrés dans plusieurs autres études, y compris parmi celles menées *in vivo* par l'industrie sur des mammifères. Le rapport du groupe Earth Open Source [64] cite ainsi pour exemple le cas d'un essai de tératogénicité ayant constaté chez les lapins un nombre élevé de fœtus présentant des anomalies viscérales majeures. Ces anomalies ont été signalées pour des apports oraux chez les mères gestantes dès 20 mg/kg. La plus forte dose de 500 mg/kg avait été significativement associée à des effets plus marqués. Des variations squelettiques, des anomalies et des malformations ont été retrouvées, avec une augmentation dose-dépendante du nombre d'animaux présentant l'apparition d'une 13^{ème} côte surnuméraire dans tous les groupes traités par le glyphosate. Cette observation était statistiquement significative dans le groupe traité à la plus forte dose. De même, le pourcentage de fœtus atteints d'insuffisance cardiaque dilatée a été significativement plus élevé pour toutes les doses testées [64].

Dans une autre étude conduite à des doses de 125, 250 et 500 mg/kg p.c./jour, il n'y a pas eu de preuves d'effets foetotoxiques ou tératogènes jusqu'au groupe traité à 250 mg/kg, mais le groupe traité à la dose la plus élevée a montré une diminution du nombre de fœtus viables par portée. Le nombre d'implants non-viables (non-développement et mort de l'embryon), tout comme le nombre de malformations viscérales et squelettiques ont été augmentés dans ce groupe. Bien que non associées à des effets tératogènes, les données de cette étude ont montré une augmentation des malformations cardiaques, ainsi qu'une augmentation dose-dépendante des malformations rénales et pulmonaires chez tous les groupes exposés au glyphosate. Une augmentation des malformations squelettiques (14^{ème} côte rudimentaire) chez les groupes ayant reçu les doses intermédiaires et les plus fortes a également été observée [64].

Des cas similaires de morts fœtales ou embryonnaires ont été signalés dans des essais réalisés à des doses de 50, 150, et 450 mg/kg p.c./jour, pour lesquels il avait été constaté une augmentation significative du nombre de décès embryonnaires dans tous les groupes traités par le glyphosate par rapport aux groupes témoins. Outre cette étude (menée pour le compte de la société Monsanto-Cheminova), une autre série de tests - commanditée cette fois par Alkaloida - avait elle aussi montré une augmentation du nombre de morts fœtales aux deux niveaux de dose les plus élevés utilisés (50,7 et 255,3 mg/kg p.c./jour). Si aucune malformation n'avait été enregistrée dans cette dernière recherche, il a une nouvelle fois été noté des effets préoccupants concernant l'apparition plus fréquente de malformations cardiaques chez les fœtus du groupe traité par la dose la plus élevée dans l'étude de Cheminova [64].

2.3.2 Débat sur la qualité des études

Malgré ces différents rapports, les autorités en charge de l'évaluation des risques n'ont pas jugé ces travaux comme apportant des preuves évidentes. Les observations réalisées dans ces études ont au contraire été considérées comme équivoques, parfois même sur les propres suggestions de leurs auteurs, et les effets rapportés, marginalisés pour différents prétextes tels que l'absence de

relation dose-réponse ou leur divergence par rapport à des données antérieures. Lors de l'évaluation du glyphosate par les autorités européennes, la dose sans effet pour la toxicité maternelle et développementale a finalement été établie à 1000 mg/kg p.c./jour chez le rat et à 175 mg/kg p.c./jour chez le lapin, à partir semble-t-il de deux études (non publiées) menées par Tasker en 1980 pour Monsanto-Cheminova [8,22]. Dans ces essais les effets maternels chez les rats étaient accompagnés par une réduction du poids des fœtus, de leur viabilité, et de l'ossification des sternèbres. Chez les lapins, seules de fréquentes diarrhées ont été notées chez plusieurs animaux traités aux plus fortes doses. Il n'y aurait eu aucun effet sur les fœtus à aucune des doses testées. Le NOAEL pour la toxicité sur le développement a été considéré comme étant de 175 mg/kg p.c./jour du fait du nombre insuffisant de portées disponibles à l'examen dans le groupe traité à 350 mg/kg p.c./jour [22]. De leur côté, les effets constatés chez les fœtus de rats ont été simplement considérés comme découlant de la toxicité maternelle et relevant plutôt d'une variation du développement [22,64].

Toutefois, la quantité d'études révélant de possibles effets tératogènes ne peut être ignorée. Prises dans leur ensemble, elles indiquent un motif d'inquiétude, d'autant que la mise en doute de leur validité s'avère elle-même discutable. Tout d'abord, car l'attente systématique d'un modèle dose-réponse proportionnel aux malformations squelettiques n'est plus en adéquation avec les connaissances actuelles en matière de biologie du développement. Il n'existe aucune preuve dans la littérature scientifique démontrant que la toxicité doit toujours être proportionnelle à la dose, augmentant à mesure que la dose augmente. Les toxicologues reconnaissent maintenant que les relations dose-réponse peuvent être complexes, surtout lorsque le système endocrinien est impliqué (comme cela semble être le cas pour les formulations de glyphosate). Des effets toxiques peuvent être trouvés à de faibles doses, mais pas à des doses plus élevées. Des effets toxiques différents pourront en outre, être observés lors de tests pratiqués avec d'autres concentrations. Les essais menés pour le compte de l'industrie ne tiennent pas compte de ces faits et testent des doses élevées, extrapolant à tort les effets à faibles doses en supposant une relation dose-réponse linéaire. L'argument selon lequel il existerait une dose

seuil en deçà de laquelle il n'y aurait plus de toxicité ne peut lui non plus continuer d'être reçu au vu des connaissances actuelles ^[64].

Ensuite, car la référence fréquemment évoquée par rapport aux données de contrôles historiques ne devrait pas survenir en première intention. Lorsqu'une étude montre des signes évidents de toxicité, l'attention devrait être portée sur la comparaison entre les groupes expérimentaux et les groupes contrôles au sein même de l'expérimentation, et non sur des études antérieures n'ayant trouvé aucun signe manifeste. Bien que les conditions expérimentales de deux études puissent se chevaucher, il existera toujours des variables pouvant expliquer les divergences d'observation. Une différence claire entre les groupes traités et de contrôle dans une même série de tests met en avant une action. Si la comparaison avec d'autres études peut effectivement servir à valider l'observation de cette action, la multiplication des sources de contrôles mal utilisées peut également présenter l'inconvénient d'amener à des plages de variabilités par rapport à la normale artificiellement grandes qui tendront à la marginaliser ^[64]. Les effets pourtant inquiétant signalés dès 20 mg/kg p.c./jour chez les lapins, et observés dans plusieurs autres études à des doses inférieures à 175 mg/kg p.c./jour se sont ainsi retrouvés étouffés par l'étude de Tasker pour qui cette dose constitue la dose la plus basse à partir de laquelle il n'y a plus d'effets.

Enfin, il est délicat de prétendre que les malformations observées chez les fœtus découlent forcément de la toxicité maternelle comme cela avait été avancé pour l'évaluation du glyphosate ^[64]. Dallegrave a montré chez les rats des atteintes du développement qui n'ont pas été associées aux effets chez les mères ^[126] ; cette observation suggère que le glyphosate influencerait directement sur le bon développement embryonnaire ^[64]. A de fortes concentrations, le glyphosate formulé utilisé dans ses travaux entraînait une toxicité maternelle et une augmentation de la fréquence des fœtus présentant des altérations squelettiques. Les taux de mortalité ont atteint 50 % pour les mères traitées avec 1000 mg/kg p.c./jour et des signes de retard de l'ossification dans plusieurs structures telles que le crâne, les sternèbres, et les membres (pattes arrières en particulier), ont été observés chez les fœtus de tous les groupes

ayant reçu des apports oraux de Roundup®. L'apparition de multiples altérations a été significativement plus élevée dans les groupes traités par rapport au groupe contrôle et le retard du développement squelettique (signalé notamment par une ossification incomplète du crâne et un élargissement de la fontanelle), corrélé aux doses administrées. Il est précisé qu'en l'absence de traitement, de telles manifestations squelettiques peuvent être liées au poids corporel et / ou à la taille. Indépendamment de ce phénomène, cette étude a montré une nette augmentation de leur fréquence pour les groupes traités avec une incidence respective de ces altérations de l'ordre de 15,4, 33,1, 42,0 et 57,3 % chez les petits issus des groupes contrôles et dont les mères avaient été traitées avec 500, 750 ou 1000 mg/kg [126].

En dépit d'une plus haute toxicité maternelle rapportée dans cette étude [126] par rapport à celle de Tasker [22] (mortalité de 50 % avec le Roundup® à 1000 mg/kg contre 24 % pour le glyphosate technique à 3500 mg/kg), les signes sur la reproduction tels que l'augmentation des avortements précoces, la réduction du nombre des sites d'implantation ou le nombre réduit de fœtus viables précédemment enregistrés n'ont pas été observés par Dallegrave avec le glyphosate issu de la formulation commerciale, même à la dose de 1000 mg/kg ; l'augmentation significative de la fréquence des fœtus présentant des altérations squelettiques indique que ces altérations n'étaient pas directement associée aux effets maternels et qu'elles étaient probablement liée au développement fœtal du squelette. Ces retards de développement squelettique, tout comme la plus haute toxicité maternelle montrent par ailleurs que l'effet du Roundup® a été plus marqué que celui du glyphosate technique testé par Tasker. Ceci, comme le suggèrent les conclusions de Dallegrave, pourrait une nouvelle fois être lié à la présence d'autres composants dans la formulation commerciale, tels que le tensioactif POEA.

2.4 Epidémiologie et cas humains

Une étude épidémiologique, l'Ontario Farm Family Health Study a trouvé une association entre l'exposition aux herbicides à base de glyphosate, les

avortements spontanés et les naissances avant terme. L'exposition du père avant la conception était associée à une augmentation du risque d'accouchement prématuré (odds ratio 2,4) et dans une moindre mesure, aux avortements spontanés (odds ratio 1,5) ^[127]. Chez les mères, l'utilisation du glyphosate dans les trois mois précédant la conception a été associée à une augmentation du risque d'avortements tardifs (12^{ème} à 19^{ème} semaine - odds ratio 1,7). La tranche d'âge la plus avancée serait la plus vulnérable ; au-delà de 34 ans, les femmes ayant utilisé le glyphosate durant cette période ont été trois fois plus nombreuses à présenter ces cas d'avortements tardifs que celles n'ayant pas connu d'exposition (odds ratio 3,2) ^[128]. Dans le village argentin d'Ituzaingó, un site de la province de Cordoba entouré de cultures génétiquement modifiées, plusieurs cas de malformations accompagnés de fausses couches à répétition ont été détectés. Une étude réalisée dans cette région de culture intensive rapportera deux ans plus tard une incidence accrue des cas de spina bifida, de microtie, de fentes labiales avec fente palatine, de reins polykystiques, de polydactylie post-axiale et de syndrome de Down ^[129]. Des cas similaires de malformations congénitales ont également été confirmés au Paraguay pour 52 femmes exposées à des herbicides durant leur grossesse ^[129].

Ces anomalies, les défauts de fermeture du tube neural et les malformations cranio-faciales en particulier, montrent des similarités frappantes avec celles induites par le glyphosate lors des expériences de laboratoire. Les cliniciens paraguayens ont rapportés pour les femmes touchées des cas congénitaux de microcéphalies, d'anencéphalie et de malformations du crane ^[129]. En 2009, les recherches menées par Carrasco ^[104] ont constaté avec des dilutions au 1/5000^{ème} d'une formulation commerciale des perturbations semblables du développement cranio-facial. Les malformations survenaient avec 2,03 mg/kg de glyphosate ; des résidus ont été trouvés dans du soja à des concentrations supérieures à 17 mg/kg. Le glyphosate provoquait dans ses expériences des altérations marquées du développement céphalique et des crêtes neurales, ainsi qu'un raccourcissement de l'axe antéro-postérieur des embryons de grenouilles. Des déformations des cartilages du crâne en résultaient au stade de têtard. Les autres effets incluaient un raccourcissement du tronc, une réduction de la taille

de la tête, et des déficiences oculaires. Les auteurs concluaient que leurs résultats étaient compatibles avec les malformations observées chez la descendance des femmes exposées de façon chronique au glyphosate durant leur grossesse ^[104,129].

Depuis l'annonce des résultats de Carrasco, des militants, des avocats et des travailleurs de la santé ont commencé à mener leurs propres études, enregistrant des cas de malformations fœtales et des taux accrus de cancer dans les hôpitaux locaux. Un rapport publié par le gouvernement de l'état argentin du Chaco (où le glyphosate est fortement pulvérisé pour la culture du soja génétiquement modifié et du riz) précisait que les cas de malformations congénitales avaient pratiquement quadruplé entre 2000 et 2009. Cette période coïncide avec l'expansion de la frontière agricole dans la province et avec la hausse de l'utilisation des produits agrochimiques correspondante. Le glyphosate est mentionné comme l'un des produits causant des problèmes. Il est noté que les plaintes des résidents proviennent principalement "des cultures transgéniques, qui exigent la pulvérisation aérienne et au sol (poussière)" ^[64,129]. Une enquête épidémiologique paraguayenne reprenant les cas signalés dans les hôpitaux locaux précisait de son côté que les femmes exposées aux produits phytosanitaires durant leur grossesse étaient plus susceptibles que des femmes non exposées d'offrir une descendance présentant des malformations congénitales. Bien que le glyphosate ne soit pas clairement mentionné dans cette enquête, elle fut réalisée dans une région du pays (Itapua) demandant d'importantes pulvérisations de glyphosate et de pesticides pour la monoculture du soja GM ^[64]. Itapua était le lieu de résidence de Silvino Talavera, un garçon de 11 ans décédé en 2003 d'un empoisonnement après avoir été exposé à une pulvérisation de produits agricoles. Le glyphosate fut l'un des trois produits retrouvés dans son sang ^[64].

Une association positive a également été trouvée chez les épouses canadiennes entre la diminution de la fécondité, mesurée par le délai avant le début d'une grossesse, et l'exposition à une variété de pesticides incluant le glyphosate ^[130]. Cette observation n'a pas été retrouvée en Colombie pour le glyphosate seul. Une

autre enquête ^[131] n'a en effet pu établir de relation claire entre la baisse de la fécondité dans les régions où l'herbicide était le plus employé et l'exposition générale des femmes dans les populations locales. Bien que se concentrant toutes deux sur le même point, le rapprochement entre ces deux études ne peut toutefois être fait qu'avec prudence, l'une étant focalisée sur les femmes vivant à la ferme ^[130], l'autre sur les femmes de la population générale ^[131]. Le groupe Pesticide Action Network ^[79] qualifiait l'exposition de peu caractérisée dans l'étude colombienne (pays dans lequel le glyphosate est très utilisé par voie aérienne pour l'éradication des cultures illicites de stupéfiants) ; le glyphosate n'ayant jamais été incriminé seul vis-à-vis de son action sur la fécondité, il reste donc difficile de tirer des conclusions sur ses potentiels effets chez l'humain.

Enfin, dans la région de la Red River Valley aux États-Unis, une enquête a établi qu'il pouvait y avoir une relation entre la plus forte incidence des troubles du comportement chez les enfants d'agriculteurs (déficit de l'attention et hyperactivité) et l'utilisation des herbicides à base de glyphosate par les parents (odds ratio 3,6) ^[132].

Aucun de ces cas ne fournit de preuve irréfutable que le glyphosate soit à l'origine de ces préjudices, car d'autres produits sont utilisés dans les zones concernées, particulièrement depuis la propagation des mauvaises herbes résistantes au glyphosate. Le développement de ces plantes résistantes accompagne celui des cultures GM Roundup Ready et force les agriculteurs à utiliser d'autres pesticides parfois même plus toxiques tels que le 2,4-D en complément du glyphosate. Toutefois, ce type d'incertitude est vrai dans toutes les études épidémiologiques, qui ne présentent pas la causalité, mais pointent seulement une association ^[64].

En Mars 2010, quelques mois seulement après la publication des résultats de Carrasco, un tribunal de la province de Santa Fe en Argentine a interdit la pulvérisation de glyphosate et d'autres produits phytosanitaires près des zones habitées. Le tribunal a jugé que les agriculteurs "ont utilisé sans discernement des produits agrochimiques tels que le glyphosate, les appliquant en violation ouverte des lois existantes, et causant de graves dommages à l'environnement, à la santé et à la qualité de vie des résidents" ^[64].

Des cultivateurs argentins de tabac ont également mené une action en justice, cette fois contre Monsanto et les compagnies de tabac qui leur demandaient d'utiliser des produits de la firme américaine dont ils savaient selon-eux (ou auraient du savoir) qu'ils provoquaient des malformations. Les malformations et les autres effets cités par les plaignants (dont la plupart utilisait le Roundup® pour leurs cultures) incluaient des cas de paralysies cérébrales, de syndromes de Down, de retards psychomoteurs, de doigts manquants, d'épilepsie, de spina bifida, d'handicaps intellectuel, de troubles métaboliques, et de défauts cardiaques congénitaux^[129].

D'autres malformations pourraient être ajoutées à cette liste, telles que l'atrésie de l'œsophage ou la sténose du larynx. En France, une mère de famille signalait le cas de son fils né avec ces deux pathologies. L'origine n'était pas génétique, mais aurait selon elle et selon les cliniciens suivant son fils pu être causée par un usage de produits phytosanitaires. Cette mère avait utilisé d'importantes quantités de glyphosate (marque Glyper®) au tout début de sa grossesse qui avaient provoqué chez elle des maux de tête témoignant d'une intoxication^[133].

3. ETUDES SUR LA CANCEROGENICITE

3.1 Etudes animales

Tout comme pour ses effets sur la reproduction, les données toxicologiques animales sur le pouvoir cancérigène du glyphosate évaluées par les autorités de régulation créent la controverse par leur manque de consistance et leur incapacité à indiquer clairement l'innocuité vis-à-vis de l'homme du produit technique et de ses formulations^[79]. La position de L'International Programme on Chemical Safety (IPCS) rapportant en 1994 que "des essais biologiques chez des souris et des rats n'avaient pas indiqué que le glyphosate technique était cancérigène", actualisait ainsi les résultats de précédentes études ayant trouvés des signes équivoques^[79]. De la même manière, sur la base d'une incidence accrue des tumeurs rénales constatées chez les souris, l'US EPA avait initialement placé le glyphosate dans le groupe C de sa classification toxicologique

"cancérogène possible pour les humains" avant de revoir une première fois son classement pour l'intégrer au groupe D "non classable quant à sa cancérogénicité pour l'homme", puis au groupe E "preuve de non-cancérogénicité chez l'homme", reformulé en 2006 en "groupe E : cancérogène sans aucune preuve de cancérogénicité pour l'homme" [79]. La première reclassification fut justifiée par une absence de signification statistique et une incertitude quant à un effet lié au traitement après réexamen des données disponibles ; et la seconde en 1993, par les résultats de trois études réalisées chez des rats et des souris. Les travaux cités révélaient une variété d'effets cancérogènes chez les animaux traités mais ceux-ci n'ont pas été jugés comme attribuables au glyphosate [79]. Ces effets et les commentaires de l'EPA, sont détaillés dans le tableau 21.

En 1999, Hardell et Eriksson [134] mentionnaient une étude de la Stauffer Chemical Company qui rapportait une incidence accrue des carcinomes hépatocellulaires, des leucémies et des lymphomes chez la souris [79]. Plus récemment, et une nouvelle fois en contradiction avec les conclusions avancées par les organismes de réglementation, une étude d'alimentation animale menée sur les rats durant 2 ans par l'équipe du professeur Séralini a constaté que le Roundup® induisait de sévères perturbations hormono-dépendantes mammaires, hépatiques, et rénales, à tous les niveaux d'exposition [135] (50 ng/L, décrit par les auteurs comme le niveau rencontré dans certaines eaux du robinet ; 400 mg/kg, la LMR pour le glyphosate aux États-Unis dans la plupart des aliments destinés au bétail ; et 2,25 g/L, soit la dose correspondant à la moitié de la dilution minimale utilisée pour le travail agricole). Cette étude - qui avait pour but d'évaluer les effets du Roundup® et des produits GM résistant au glyphosate sur l'alimentation - a cependant été très décriée et se doit d'être interprétée avec certaines réserves, les animaux utilisés appartenant à une espèce connue pour sa capacité à développer spontanément des tumeurs. Il y apparaissait que des rats nourris avec des aliments non-GM, mais exposés au Roundup® par leur eau de boisson, montraient 2 à 3 fois plus de décès (tous traitements) que ceux du groupe témoin. Les femelles étaient plus sensibles que les mâles, la principale cause de décès observée chez elles était de grosses tumeurs

mammaires non-métastatiques gênant la respiration ; les mâles ont principalement été victimes de problèmes hépatiques et rénaux ^[135]. Toutes les femelles traitées dans cette expérience ont développé une hypertrophie mammaire et, dans certains cas, une hyperplasie avec atypies - à l'exception d'une qui développa un carcinome ovarien métastatique. Une incidence accrue des adénomes hypophysaires, hyperplasies et hypertrophies a également été notée chez les femelles ainsi que l'apparition de grosses tumeurs de la peau chez les deux sexes ^[135] coïncidant avec les observations d'une autre étude selon laquelle le glyphosate posséderait un potentiel de promotion des tumeurs pour le cancer de la peau (mais pas de potentiel d'initiation) ^[136].

Etudes citées par l'US EPA lors de la réévaluation 1993 - Effets cancérogènes observés et commentaires	
<u>Etude 1</u> (rats, 26 mois)	<ul style="list-style-type: none"> - <u>carcinomes des cellules C de la thyroïde chez les femelles traitées par des doses élevées</u> - jugés comme non statistiquement significatifs et non liés au traitement ; - <u>tumeurs des cellules testiculaires interstitielles chez les mâles traités par des doses élevées</u> - jugées comme non liées au traitement et équivoques pour cause d'absence de relation avec les données de contrôles historiques ^[79].
<u>Etude 2</u> (rats, 2 ans)	<ul style="list-style-type: none"> - <u>adénomes des cellules des îlots pancréatiques chez les mâles aux doses faibles et élevées</u> - jugés équivoques pour cause d'absence de progression vers un carcinome, tendance non statistiquement significative par rapport aux doses, et considérés comme non liés au traitement ; - <u>adénomes hépatiques chez les mâles</u> - jugés comme non statistiquement significatifs, montrant un pourcentage d'apparition compris dans les champs historiques, équivoques pour cause d'absence de progression en carcinome, et non liés au traitement ; - <u>adénomes des cellules C de la thyroïde chez les mâles et les femelles aux doses moyennes et élevées</u> - jugés équivoques pour cause d'absence de progression en carcinome, non statistiquement significatifs, montrant une tendance non statistiquement significative par rapport aux doses, et considérés comme non liés au traitement ^[79].
<u>Etude 3</u> (souris, 18 mois)	<ul style="list-style-type: none"> - <u>légère augmentation de l'incidence des adénomes tubulaires rénaux chez les mâles aux fortes doses</u> - augmentation non statistiquement significative, cet effet a été jugé comme "spontané" et non lié au traitement ^[79].

*Tableau 21 : Etudes citées par l'US EPA lors de la réévaluation 1993 -
Effets cancérogènes observés et commentaires.*

3.2 Etudes sur les mécanismes à l'origine de cancérisations

3.2.1 Génotoxicité / mutagénicité

Un pesticide est génotoxique s'il cause des dommages à un gène qui pourraient entraîner la mort cellulaire, ou entraîne des changements dans la structure ou la fonction d'un gène. Les dommages peuvent être mutagènes (héréditaires) ou non mutagènes. Mutagène signifie provoquant un changement dans la structure génétique, généralement grâce à la substitution de paires de bases (changement de séquence d'acides aminés), à la délétion ou à l'addition de fragments de gène, ou à d'autres mécanismes. Les mécanismes impliqués incluent ceux causant des dommages aux chromosomes tels que la perte, la casse ou le réarrangement des segments chromosomiques. Ils comprennent également les "échanges de chromatides sœurs", les inter-échanges et les ré-attachements de brins chromosomiques lors de la réplication de l'ADN, ainsi que l'induction (augmentation) de la fréquence des micronoyaux (petits fragments formés lorsque les chromosomes se brisent). L'une des principales conséquences sur la santé de la génotoxicité est son implication dans les processus de cancérisations ^[79].

L'US EPA rapportait en 2006 que le glyphosate était non mutagène sur les bactéries *Salmonella typhimurium*, les cellules ovariennes de hamster chinois, et la moelle osseuse de rat, et la FAO en 2000, qu'il était non mutagène sur les lymphocytes humains et la moelle osseuse de souris. Ces deux déterminations sont fondées sur les résultats des tests rapportés par Monsanto ^[79].

Toutefois, de nombreuses autres études ne venant pas de Monsanto ont rapportés des signes de génotoxicité pour le glyphosate, le Roundup[®], et / ou l'AMPA. Même certains documents de l'industrie le démontrent, ceux de la Stauffer Chemical Company cités par Hardell et Eriksson ^[134] mentionnaient ainsi des cas de mutations génétiques et d'aberrations chromosomiques observés sur des cellules de lymphome de souris ^[79]. Le groupe Pesticide Action Network ^[79,129] a énuméré ces différents signes de génotoxicité, que nous avons colligés dans les tableaux 22 et 23. Ils ont été observés aussi bien sur les

cellules animales, que végétales ou bactériennes. Le tableau 22 reprend les signes observés sur les cellules humaines, et le tableau 23 ceux observés sur d'autres supports d'étude.

Bien que toutes les études menées n'aient pu conclure à leur génotoxicité, une approche de précaution devrait devant ces rapports, inciter à considérer l'herbicide, son métabolite, et ses formulations comme étant capables de causer des dommages génétiques et par conséquent, comme de possibles agents cancérigènes.

Effets génotoxiques observés pour le glyphosate, le Roundup® et l'AMPA sur les cellules humaines.
Le glyphosate a provoqué une augmentation dose-dépendante des aberrations chromosomiques et une augmentation des échanges de chromatides sœurs dans les lymphocytes humains ^[137] .
Le glyphosate était génotoxique sur les cellules humaines normales à des concentrations de 4 à 6,5 mM, et sur les cellules humaines cancéreuses (fibrosarcome) à des concentrations 4,75 à 5,75 mM ^[138] .
Le glyphosate causait des dommages de l'ADN sur les cellules hépatiques humaines à des concentrations de 3 à 7,5 mM, mais pas sur les lymphocytes humains pour des concentrations de 0,2 à 6 mM ^[139] .
Le glyphosate et le Roundup® ont provoqué une augmentation dose-dépendante des échanges de chromatides sœurs sur les lymphocytes humains ; le Roundup® avait un effet plus important ^[140] .
Le glyphosate et le Roundup® ont causé des dommages à l'ADN des cellules buccales épithéliales humaines exposées sur de courte durée (20 min) à des dilutions pourtant 450 fois inférieures aux concentrations normalement utilisées en agriculture. Cette observation a incité ses auteurs à avertir que l'inhalation lors de l'épandage pouvait être susceptible de causer des dommages à l'ADN au niveau des tissus des voies respiratoires et de la bouche chez les individus exposés. Une dilution au 1/1350 ^{ème} d'une solution de Roundup® a causé des effets aigus et génotoxiques sur des cellules humaines dans la même étude ^[141] .
Le Roundup® a causé des dommages de l'ADN avec une action dose-dépendante sur les cellules hépatiques humaines, avec 50 % de rupture des brins d'ADN pour une concentration de 5 mg/kg, décrits dans l'étude comme "des niveaux résiduels correspondant à 120 nM de glyphosate" ^[144] .
Le Roundup® à des concentrations élevées a provoqué une augmentation des échanges de chromatides sœurs dans les lymphocytes humains ^[142] .
Dans les premières données à avoir été publiées sur le potentiel génotoxique de l'AMPA, Mañas [143] a montré que le métabolite était clairement génotoxique, causant des dommages de l'ADN sur les cellules hépatiques humaines à des concentrations de 2,5 à 7,5 mM. Des lésions chromosomiques sur les lymphocytes humains à 1,8 mM ont également été causées ^[143] .

Tableau 22 : Effets génotoxiques observés pour le glyphosate, le Roundup® et l'AMPA sur les cellules humaines.

Effets génotoxiques observés pour le glyphosate, le Roundup® et l'AMPA sur les cellules d'animaux, de végétaux et de bactéries.
Le glyphosate a causé l'induction de micronoyaux à des doses élevées, peut-être par effet de stress oxydatif, sur la moelle osseuse de souris ^[139] .
Le glyphosate était clastogène dans les cellules de moelle osseuse de souris, provoquant des aberrations chromosomiques et l'induction de micronoyaux. Sa cytotoxicité a été démontrée par une diminution significative de l'index mitotique ^[144] .
Le glyphosate a provoqué des aberrations chromosomiques et des échanges de chromatides sœurs sur les lymphocytes bovins ^[145] .
Le glyphosate a provoqué des échanges de chromatides sœurs sur des lymphocytes bovins à des concentrations de 56 à 1120 µM ^[146] .
L'exposition <i>in utero</i> au glyphosate a provoqué des mutations chez les drosophiles (<i>Drosophila melanogaster</i>) ^[147] .
Le Roundup® a provoqué l'induction de micronoyaux sur la moelle osseuse de souris. Le glyphosate et le Roundup® ont causé des cassures de brins d'ADN sur des cellules hépatiques et rénales de souris ^[140] .
Le Roundup®, mais pas le glyphosate, a entraîné la formation dose-dépendante d'adduits d'ADN sur des cellules hépatiques et rénales de souris ^[148] .
Le Roundup® a causé des dommages de l'ADN dose-dépendants et l'induction de micronoyaux dans les érythrocytes de jeunes caïmans (<i>Caiman latirostris</i>) âgés de quelques jours après exposition <i>in ovo</i> à des concentrations de 500 µg/œuf ou à des concentrations supérieures ^[149] .
Le Roundup® a causé des dommages de l'ADN et l'induction de micronoyaux sur des cellules de branchies de poissons néotropicaux <i>Prochilodus lineatus</i> , et des dommages de l'ADN, mais pas de micronoyaux sur ses globules rouges, à une concentration de 10 mg/L ^[150] .
Le Roundup® a provoqué la formation de micronoyaux dans les érythrocytes du poisson <i>Tilapia rendalli</i> , mais pas dans les érythrocytes de souris ^[151] .
Le Roundup® a causé l'induction dose-dépendante de micronoyaux, des anomalies nucléaires et des cassures de brins d'ADN dans les érythrocytes de poissons rouges (<i>Carassius auratus</i>) à des concentrations de 5, 10 et 15 mg/L ^[152] .
Le Roundup® a causé des dommages de l'ADN dans le sang, le foie et les tissus des branchies de l'anguille européenne (<i>Anguilla anguilla</i>) à une concentration de 3,6 mg/L ^[79] .
Le Roundup® a causé des dommages de l'ADN chez les têtards de grenouille taureau (<i>Rana catesbeiana</i>) à des concentrations de 6,75 et 27 mg/L, mais pas à 1,69 mg/L ^[153] .
Le Roundup® a causé des dommages de l'ADN sur les embryons d'oursin ^[2] .
Le Roundup® et le Pondmaster®, une autre formulation de glyphosate, ont induit une fréquence très élevée de mutations récessives létales liées au sexe dans les spermatocytes larvaires et dans les spermatogonies des mouches des fruits ^[154] .
Le Roundup® mais pas le glyphosate, a causé des lésions chromosomiques sur les cellules de racines d'oignons (<i>Allium cepa</i>) ^[155] .
Le Roundup® était faiblement mutagène sur la bactérie <i>Salmonella typhimurium</i> exposée à une concentration de 360 µg/plaque ^[155] .
L'AMPA a causé l'induction de micronoyaux chez la souris ^[143] .

Tableau 23 : Effets génotoxiques observés pour le glyphosate, le Roundup® et l'AMPA sur les cellules d'animaux, de végétaux et de bactéries.

3.2.2 Perturbation du cycle cellulaire

Le cycle cellulaire, ou cycle de division cellulaire, correspond à la série d'événements survenant dans une cellule pour conduire à sa réplication et sous-tendant la croissance et le développement de tous les organismes vivants. Des défauts dans le contrôle de ce cycle peuvent conduire à une instabilité génétique ainsi qu'à des dommages de l'ADN pouvant mener à la cancérisation [79]. La dérégulation de ce cycle fait partie des caractéristiques des cellules tumorales et cancéreuses humaines, et le Roundup® la possède [156-158] : une concentration de 8 mM d'une formulation suffit pour induire un retard dans la première division cellulaire chez les embryons d'oursins [156]. L'analyse de son action sur ce modèle (utilisé notamment par Timothy Hunt, co-lauréat du prix Nobel 2001 de médecine et de physiologie pour ses découvertes sur l'action des cyclines dans la régulation du cycle cellulaire) montre qu'il affecte la synthèse de l'ADN et aboutit à l'inhibition de l'activation du complexe CDK1/cycline B, complexe protéique terminal du point de surveillance de l'ADN endommagé [2,156,158,159].

Le glyphosate seul n'a pas provoqué l'effet, mais l'a fait en combinaison d'une dose infraliminaire de Roundup®, indiquant un effet synergique entre le produit technique et les composants de la formulation (effet possible des tensioactifs permettant au glyphosate de pénétrer dans les cellules) [156]. Toutes les formulations à avoir été testées ont montré un effet analogue [158].

Les points de surveillance de l'ADN endommagé ou incorrectement répliqué assurent le maintien de l'intégrité du génome. Ainsi, les cellules qui échappent au contrôle des points de surveillance, soit parce qu'un mécanisme de surveillance est affecté par l'erreur de division, soit parce que l'ADN n'a pas été correctement réparé, acquièrent l'instabilité génétique qui permet par un processus de sélection de conduire aux tumeurs et aux cancers. Au cours de cette sélection, elles développent la possibilité d'échapper à l'apoptose. Trois à quatre décennies peuvent s'écouler entre le stress initial et les signes cliniques de cancers, à l'exception de cancers à évolution rapide pour lesquels un ou plusieurs éléments de la machinerie des points de surveillance est génétiquement affecté [2].

Une théorie émergente stipule qu'outre le dysfonctionnement des points de surveillance de l'ADN endommagé, les cancers naissent de la transformation de cellules souches normales en cellules souches cancéreuses. Ce dernier concept modifie la définition même des cancers puisqu'il est démontré qu'une cellule souche cancéreuse suffit pour générer la tumeur, bien avant les signes cliniques de la maladie ^[2]. L'universalité des mécanismes des points de surveillance et du cycle cellulaire étant connue, un risque en matière de santé humaine était suggéré vis-à-vis du glyphosate ^[2,156,158,159]. Ce risque a justifié l'alerte des autorités de tutelles en 2002 par les auteurs de ces observations, pour qui le Roundup[®] doit être considéré comme à haut risque en cas d'inhalation pour les personnes situées à proximité des lieux où il est pulvérisé, la concentration normalement recommandée pour son utilisation étant 500 à 4000 fois plus élevée que la dose provoquant un dérèglement du cycle cellulaire et affectant les points de surveillance de l'ADN ^[2,156,158,159].

3.2.3 Défauts de transcription de l'ARN

La transcription est un processus permettant la copie de l'ADN en ARN par des enzymes appelées ARN polymérases et dont les perturbations peuvent être impliquées dans l'apparition de cancers humains ^[79]. Des études ont signalé une diminution de la synthèse de l'ARNm après exposition au glyphosate ou au Roundup[®] ^[92,160]. L'une d'elle reprenant le modèle de l'embryon d'oursin, a notamment montré une action dose dépendante pour le Roundup[®] avec un taux d'inhibition de la transcription atteignant 50 % pour une concentration de 1,6 mM, un niveau estimé comme 25 fois inférieur à celui retrouvé dans les gouttelettes pouvant être inhalées lors de l'utilisation du produit pour ses pulvérisations ^[160].

3.2.4 Stress oxydatif

Le stress oxydatif est causé par un déséquilibre entre la production d'une espèce réactive de l'oxygène et la capacité que possède l'organisme à la détoxifier ou à réparer les dommages résultant de cette production. Des

radicaux libres peuvent être formés en conséquence, et ceux-ci endommagent l'ADN. Ce mécanisme peut par conséquent être un facteur causal de cancers ainsi que de maladies neurodégénératives ou d'autres pathologies ^[79].

Un certain nombre d'études ont démontré que le glyphosate et / ou le Roundup[®] provoquaient la génération d'espèces réactives de l'oxygène et un stress oxydatif. Ceci a été observé chez des rates gestantes et leurs fœtus, les lymphocytes humains, les cellules de peau humaine, des lymphocytes bovins, des têtards de grenouille taureau, des cellules hépatiques de rats, des cellules rénales et l'ADN hépatique de souris, ainsi que sur des feuilles de riz ^[79].

3.3 Observations chez l'Homme

3.3.1 Effets sur l'ADN

Les résultats des études de laboratoire indiquant les effets du glyphosate sur l'ADN ont été retrouvés dans des études épidémiologiques humaines issues de la région frontalière séparant l'Equateur de la Colombie ^[79]. Cette zone connut d'importantes pulvérisations dans le cadre d'un plan visant à éradiquer les cultures illicites de coca de la région ; des périodes de pulvérisations aériennes de 3 jours continus y ont été répétées à plusieurs reprises entre décembre 2000 et mars 2001. Le produit utilisé, le Roundup Ultra[®], a été épandu à des doses de 23,4 L/ha (équivalent à 10,3 L/ha de glyphosate), soit plus de vingt fois la dose maximale recommandée aux États-Unis ^[161]. Un degré de lésions de l'ADN beaucoup plus élevé a été remarqué chez les victimes de l'exposition. La campagne, qui fut complétée par des épisodes d'épandages sporadiques durant les trois semaines suivant la fin du traitement continu, avait directement touché les maisons de la moitié d'entre elles. L'autre moitié vivait à une distance comprise entre moins de 200 m et 3 km des zones traitées ^[161].

Une autre étude menée auprès de 22 femmes de la même région qui avaient elles aussi montré des symptômes d'intoxication arrivait à la même conclusion et révélait chez elles les mêmes signes de dommages de l'ADN. Ces signes ont été observés dans environ 36 % des cellules testées, et retrouvés chez toutes les

participantes à l'enquête ; leur niveau était 500 fois plus élevé que celui relevé chez les femmes d'une région amazonienne située à 80 km de distance ^[79].

Tous les individus exposés dans la première de ces deux enquêtes ont déclaré des symptômes de toxicité au moment des épandages ^[161] ; les lésions de l'ADN constatées initialement chez eux n'ont toutefois pas semblé persister et n'ont pas été retrouvées dans une étude de suivi réalisée deux ans après l'arrêt des pulvérisations ^[162].

En dépit de cette dernière observation, les résultats de ces deux premières études, confortés par ceux de nombreuses expériences de laboratoire laissent malgré tout paraître qu'une relation entre l'exposition au glyphosate et les dommages de l'ADN chez les populations exposées soit tout à fait possible. Une dernière enquête portant sur 137 femmes et leurs conjoints dans cinq régions colombiennes ^[163] fournit des observations pouvant être considérées selon le groupe Pesticide Action Network ^[79], comme renforçant cette hypothèse ; les niveaux de cellules binucléées avec micronoyaux (BNMN) relevés chez les personnes provenant de régions où les pesticides étaient utilisés (Boyaca où tous les pesticides sont utilisés sans distinction ; Putumayo et Nariño où le glyphosate est épandu par voie aérienne pour l'éradication des cultures illicites de coca ; et Valle del Cauca où il est pulvérisé par voie aérienne pour la "maturation" des cultures de canne à sucre) étaient en effet 2,5 fois plus élevés que ceux relevés chez les habitants de la province de Santa Marta où le café bio est cultivé et où il n'y a pas d'exposition au glyphosate ou à d'autres pesticides. Il a été constaté une augmentation significative des BNMN dans toutes les zones exposées 2 jours après les pulvérisations aériennes, en particulier parmi les participants qui déclaraient avoir eu un contact direct avec la pulvérisation. Quatre mois après l'épandage, ce niveau a encore augmenté dans la région de Putumayo, mais a diminué dans celle de Nariño. Une légère diminution non statistiquement significative a eu lieu dans la région de Valle del Cauca ^[163]. Pour les auteurs de cette étude, ces résultats n'étaient pas cohérents, et les dommages de l'ADN enregistrés chez les populations exposées devaient - en dépit du lien avec l'exposition, être considérés comme faibles, transitoires et

"non biologiquement pertinents" ^[163]. Pour le groupe Pesticide Action Network, ils fournissent une preuve supplémentaire que l'exposition au glyphosate peut causer des dommages à l'ADN ^[79].

3.3.2 Associations épidémiologiques

Un nombre important d'études épidémiologiques suggère de possibles liens entre l'exposition aux herbicides à base de glyphosate et plusieurs types de cancer, le plus souvent le lymphome non hodgkinien (LNH), incluant la leucémie à tricholeucocytes (soupçonnée d'être une variante ou un sous-type rare de LNH affectant les cellules B des lymphocytes circulants), et le myélome multiple ^[79].

Le premier rapport d'une association entre le glyphosate et le LNH vient de Suède et montre un risque accru de leucémie à tricholeucocytes pour les personnes exposées au glyphosate ^[164]. Ses auteurs publièrent par la suite une étude cas-témoins réalisée auprès de patients diagnostiqués entre 1987 et 1990 qui rapportait une augmentation non statistiquement significative du risque de lymphome non-hodgkinien associée à l'exposition au glyphosate (OR 2,3, IC 0,8-2,2) ^[134]. Cette enquête à toutefois fait l'objet de nombreuses critiques, tant par sa conception et ses conclusions, que par son manque de robustesse ; les résultats avancés n'étaient en effet basés sur quatre cas et trois contrôles. Le nombre de sujets atteints (qui reflétait la relativement faible utilisation du glyphosate avant la période de diagnostic) restait trop restreint pour pouvoir avancer des conclusions sur ces seules données ^[8,79,165].

Quelques années plus tard, les mêmes chercheurs suédois réalisèrent une méta-analyse de ces deux premières études et parvinrent à désigner l'exposition au glyphosate comme un facteur de risque pour le lymphome non Hodgkinien ^[166] de manière statistiquement acceptable ^[8]. Selon l'analyse univariée associée à leurs calculs (utilisant l'exposition au glyphosate comme seule variable), les personnes exposées à l'herbicide auraient trois fois plus de possibilités de développer un LNH que des personnes non exposées. (OR 3,04, IC 1,08-8,52). L'association entre le glyphosate et le lymphome non Hodgkinien n'a pas été mise en évidence dans l'analyse multivariée (incluant

l'exposition au glyphosate plus d'autres facteurs contributifs potentiels) ^[166]. Monsanto a été critique vis-à-vis de cette étude, indiquant que "le fait que presque tous les facteurs virtuellement testés soient prouvés positifs était biologiquement inconcevable et relevait d'une interprétation plus simple, à savoir des différences de rapports entre les cas et les témoins ". Cette mémoire différentielle dans laquelle les personnes malades (cas) sont beaucoup plus susceptibles de se souvenir des expositions spécifiques que les personnes en bonne santé (témoins) est connue en tant que "biais de rappel" ^[165]. La dernière étude des chercheurs suédois, menée entre le 1er Décembre 1999, et le 30 Avril 2002, aurait malgré tout "considérablement renforcé" l'association entre le lymphome non Hodgkinien et l'exposition au glyphosate. L'odds ratio était de 2,02, augmenté à 2,36 pour une exposition sur plus de 10 jours (29 cas, 18 témoins), démontrant selon leurs conclusions "une tendance à la dose-réponse" ^[167].

Des observations similaires émanent en outre, des résultats d'une étude bien plus large, réalisée dans six provinces canadiennes et portant sur 571 nouveaux cas de LNH survenus parmi des hommes de diverses professions interrogés entre 1991 et 1994. La réponse à la question "avez-vous déjà été exposé au glyphosate" a mis en évidence une augmentation non significative de 20 % du risque de LNH associée à l'exposition, (RR 1,20, IC 0.83-1.74), basée sur 51 cas et 133 témoins. Une dose-réponse significative basée sur 23 cas et 36 témoins a par ailleurs été trouvée avec un risque doublé par rapport aux populations non exposées chez les personnes connaissant au moins dix jours d'exposition par an (RR 2,12, IC 1,20-3,73) ^[168].

L'association ressort également des données regroupées de trois études cas-témoins financées par le National Institute of Health (NIH) au début des années 1980. Une analyse logistique de régression montra en effet une augmentation significative du risque de LNH associée à une utilisation du glyphosate, avec une incidence doublée après ajustement pour l'exposition à d'autres pesticides chez les agriculteurs de l'Iowa, du Kansas, du Minnesota et du Nebraska (OR 2,1, IC 1,1-4,0 / basée sur 36 cas et 61 témoins) ^[169].

En 2001, les résultats d'une enquête sur le glyphosate et le cancer issus de la cohorte Agricultural Health Study ^[170] n'ont toutefois pas confirmé ces observations. 57 311 applicateurs privés (agriculteurs) et commerciaux de pesticides participèrent à cette étude prospective entre 1993 et 1997 dans l'Iowa et le Caroline du Nord ; parmi 40 376 applicateurs ayant déjà utilisé le glyphosate et 13 280 ne l'ayant jamais utilisé, 92 cas de lymphome non Hodgkinien ont été recensés, sans toutefois qu'aucune association ne soit mise en évidence avec l'exposition (sur la base du nombre de jours cumulés d'exposition et de l'intensité de l'exposition). Aucune sorte d'association n'a non plus été trouvée lors de la comparaison entre le quintile le plus élevé et le plus bas de l'exposition, ou lors de la comparaison entre les individus ayant déjà été exposés au cours de leur vie et les autres, ni par Etat de résidence ^[170].

L'enquête n'a pas non plus mis en avant d'augmentation du risque général de cancer chez les applicateurs ^[170]. Des risques élevés de leucémies et de cancer du pancréas ont été observés uniquement pour les groupes d'expositions modérées, mais n'ont pas été retrouvés parmi les individus les plus exposés. Chez ces derniers, une tendance significative à la diminution du risque de cancer du poumon a même été proposée par rapport aux groupes d'expositions moindres, mais cette tendance n'a pas été retrouvée lors de l'étude des personnes non exposées. L'élévation de 30 à 60 % de l'incidence des cancers du côlon, du rectum, du rein, ou de la vessie n'était pas statistiquement significative ^[170].

Bien qu'elle n'ait pas retrouvé d'association avec le lymphome non Hodgkinien, l'étude a suggéré une association entre le glyphosate et un autre type de cancer, le myélome multiple (cancer des cellules plasmatiques de la moelle osseuse). En dépit d'un nombre de cas faiblement répartis entre les participants, de plus grandes augmentations de risques ont pu être observées aux niveaux d'exposition les plus importants. Les individus du quartile supérieur montraient en effet de manière significative, six fois plus de risques de développer un myélome multiple que ceux n'ayant jamais connu d'exposition (RR 6,6, IC 1,4-30,6) avec une tendance significative dans tous

les quartiles ($p = 0,01$). Les risk ratios étaient élevés, mais non statistiquement significatifs lors de la prise en compte des jours cumulés en faible et en moyenne exposition (respectivement RR 2,3, IC 0,6-8,9 et RR 2,6, IC 0,6-11,5), et à la limite de la signification pour la catégorie d'exposition élevée, avec une tendance non significative (RR 4,4, IC 1,0-20,2 ; $p = 0,09$). Ces risques élevés ont été trouvés à la fois dans l'Iowa (RR 2,6) et la Caroline du Nord (RR 2,7) ^[170].

Il n'y avait que 19 cas de myélome, et les auteurs ont examiné la possibilité que l'association puisse être liée à un biais dans l'analyse. Le nombre de sujets dans l'ensemble du groupe exposé au glyphosate (non ajusté) était plus grand que celui retenu dans le groupe pour lequel d'autres variables ont été examinées en parallèle de l'exposition (ajusté). Bien que les deux groupes aient été similaires dans leur utilisation de l'herbicide (75,9 % versus 74,5 %), seul le plus petit permit de trouver une association positive ^[170].

En dépit de la taille de la cohorte, du grand nombre de participants ayant déclaré l'utilisation de glyphosate et du design prospectif de l'étude, les auteurs reconnaissent que leurs données présentaient des limites. Le nombre de cancers spécifiques survenus durant la période de suivi était petit, et les analyses ne fournissent pas d'informations sur la durée d'utilisation des pesticides en rapport avec la maladie. Cela limitait la définition de la période de latence (le temps entre la première exposition et le développement d'un cancer) ou des effets résultant de l'exposition au glyphosate à différents âges ^[170].

Une difficulté majeure dans l'interprétation des résultats des études disponibles sur les cancers est le manque de données concernant l'exposition directe et les expositions simultanées à d'autres pesticides. Sans d'autres études mieux conçues et en attendant les futures mises à jour des données de la cohorte de l'AHS, le fait de savoir si le glyphosate est ou non une substance cancérigène chez les humains demeure une question ouverte. Si certaines études montrent bien un risque accru de cancer parmi les utilisateurs les plus réguliers, ces risques demeurent peu susceptibles d'être révélateurs pour les consommateurs qui sont exposés à des quantités bien inférieures ^[165]. Parce

que les applicateurs dans ces études ont également été exposés à d'autres pesticides et que leur exposition directe n'a pas été mesurée, il n'est pas certain que les cancers trouvés chez ces travailleurs soient dus au glyphosate, à un autre pesticide, ou à l'influence éventuelle de certains autres facteurs n'ayant pas été inclus dans l'étude ^[165].

La mutagénicité, la génotoxicité, le stress oxydatif, la perturbation du cycle cellulaire et la perturbation de la transcription de l'ARN restent toutefois autant de mécanismes susceptibles de conduire à la cancérisation ; les études de laboratoires associant le glyphosate, le Roundup[®] et l'AMPA à ces mécanismes ainsi que les rapports colombiens sur les dommages de l'ADN constatés parmi les personnes exposées aux pulvérisations aériennes ne peuvent donc qu'inciter à la prudence quant au jugement à porter sur le glyphosate.

4. ETUDES SUR LES EFFETS NEUROLOGIQUES

Le glyphosate est considéré par les organismes de réglementation comme ne présentant pas d'effets neurologiques - L'US EPA a statué en 2006 qu'il n'était pas nécessaire de commanditer des études de neurotoxicité ou de neurotoxicité développementale et n'a trouvé dans la littérature à sa disposition, aucune preuve de neurotoxicité ; la conduite d'études portant sur ce sujet pour l'approbation du Roundup[®] n'a dès lors, pas été exigée ^[79]. Cependant, des travaux émergents soulignent que le glyphosate peut affecter le système nerveux, en particulier dans des zones du cerveau associées à la maladie de Parkinson. Dans deux études de cas ^[171,172], l'exposition au glyphosate a été liée à un syndrome parkinsonien symétrique. L'absence d'effets neurologiques de l'herbicide peut également être contestée par les résultats d'une étude épidémiologique ayant trouvé dans le Minnesota chez les enfants de parents applicateurs de pesticides, une corrélation significative entre l'exposition aux herbicides à base de glyphosate et les effets neuro-développementaux, en particulier avec les déficits de l'attention et l'hyperactivité ^[132].

Dans une autre étude visant à déterminer si l'exposition chronique à de faibles doses de diazinon (un pesticide de la famille des organophosphorés) rendait par la suite les cellules nerveuses plus sensibles à d'autres produits chimiques, le Roundup® en particulier, mais aussi le glyphosate, ont montré leur capacité à affecter les cellules nerveuses. Tout deux inhibaient la croissance des neurites (axones ou dendrites) et bien que des concentrations plus élevées aient été nécessaires dans ce cas, l'effet à même été observé sans pré-exposition au diazinon. Des concentrations aussi faibles que 10 µM pour le glyphosate seul et 0,5 nM pour le Roundup®, suffisaient à inhiber la croissance des neurites pré-exposés [123]. Les auteurs ont rapporté qu'une étude d'exposition (menée avec une formulation de Roundup®) chez des agriculteurs avait montré un niveau plasmatique et une concentration tissulaire maximale de 17 nM chez des adultes. Ainsi, le niveau d'exposition interne des agriculteurs utilisant l'herbicide pourrait suffire à affecter les cellules nerveuses, en particulier chez des agriculteurs déjà exposés à des insecticides organophosphorés comme le diazinon [79].

Anadón a d'autre part identifié un rôle possible du glyphosate dans les maladies neurodégénératives, en particulier la maladie de Parkinson en observant que le glyphosate produisait un appauvrissement significatif et dose-dépendant de la sérotonine et de la dopamine chez les rats mâles, associé à une augmentation des métabolites de ces deux neurotransmetteurs [79]. Son étude a été suivie par une autre série de travaux en 2009 [173] qui a prêté plus de poids à la théorie d'un possible rôle du glyphosate dans le développement de la maladie de Parkinson. De faibles doses, seules ou en combinaison avec du Zineb et du diméthoate (utilisés respectivement en tant que fongicide et insecticide à large spectre), ont provoqué une perte du potentiel transmembranaire mitochondrial dans les cellules cérébrales de rat, en particulier dans la région de la substance noire. Le cerveau est très dépendant de l'énergie mitochondriale pour maintenir son état physiologique normal et la perte de la fonction mitochondriale est associée à plusieurs maladies neurodégénératives humaines. Les dommages de la substance noire sont impliqués dans la maladie de Parkinson. En outre, le système nerveux central

et particulièrement la substance noire, sont très sensibles aux dommages des radicaux libres résultant du stress oxydatif, et un certain nombre d'études (menées avec diverses cellules y compris cérébrales) ont conclu à de tels effets pour le glyphosate et le Roundup[®] [79].

Enfin, une exposition accidentelle par voie cutanée et par inhalation à un herbicide à base de glyphosate a été liée à un cas de maladie de Parkinson chez un homme de 54 ans [171]. Le sujet a d'abord développé des lésions de la peau six heures après s'être accidentellement exposé, puis un syndrome parkinsonien symétrique un mois plus tard. L'imagerie par résonance magnétique a révélé deux après des effets dans les régions du paleostriatum (globus pallidus) et de la substance noire (locus niger) du cerveau, toutes deux associées à la maladie de Parkinson [171].

Les cas faisant suite à une exposition chronique n'ont pas encore fait l'objet d'études épidémiologiques. A ce jour, seule une publication établit un lien supposé entre l'herbicide et la maladie chez une ouvrière de 44 ans [172]. Cette femme, auparavant en bonne santé, a présenté des signes de rigidité, de lenteur et de tremblements au repos des quatre membres sans altération de la mémoire à court terme alors qu'elle était exposée au glyphosate depuis trois ans dans le cadre de son travail pour usine où étaient produits divers herbicides. La patiente fréquentait exclusivement la division de production du glyphosate. Durant cinquante heures par semaine, elle ne portait qu'une protection de base (gants + masque) dans un local où des particules de glyphosate étaient générées et se trouvaient manifestement dans l'air. Elle se sentait souvent faible et avait connu des vertiges et des troubles de la vision deux mois avant sa première consultation en clinique. Après avoir consulté son médecin local pour une arthrose cervicale, un examen clinique a finalement révélé un syndrome parkinsonien, confirmé un an et demi après par l'imagerie médicale et pour lequel les cliniciens n'excluent pas la possibilité d'une responsabilité de l'exposition au glyphosate dans sa déclaration [172].

DISCUSSION ET POLEMIQUES

1. UN USAGE DERAISONNE DU GLYPHOSATE

De nombreuses études fournissent des conclusions contradictoires entre elles sur les effets de l'exposition au glyphosate sur la santé humaine, tant pour son caractère tératogène que pour ses effets cancérigènes ou neurologiques. Les plus inquiétantes d'entre elles indiquent de possibles effets nocifs à des doses bien inférieures à celles utilisées en agriculture ou parfois même retrouvées dans des produits destinés à la consommation. Alors que des niveaux de résidus atteignant 17 mg/kg ont été retrouvés dans du soja (la limite maximale de résidus autorisée pour les aliments et les produits alimentaires dans l'Union Européenne est de 20 mg/kg), un certain nombre de publications indique déjà de graves conséquences sanitaires pour de tels niveaux d'exposition et pose la question de leur cohérence.

Le soja génétiquement modifié résistant au glyphosate est aujourd'hui largement répandu et fait partie des denrées dans lesquelles les niveaux de résidus les plus hauts sont retrouvés. Chaque année, l'UE importe autour de 35 millions de tonnes de soja et de produits dérivés, dont la plupart sont utilisés pour l'alimentation animale et les biocarburants. Or, une faille dans la législation européenne permet à la viande, aux produits laitiers et aux œufs provenant d'animaux alimentés avec des produits GM d'être vendus sans qu'aucun étiquetage particulier ne le signale ; ces produits et les résidus de glyphosate avec lequel ils ont été traités deviennent ainsi susceptibles de passer dans la chaîne alimentaire par le biais de l'alimentation animale tout en restant cachés aux consommateurs ^[64].

Outre-Atlantique, la propagation des variétés GM Roundup Ready[®] a conduit à des augmentations massives de la quantité de glyphosate pulvérisée dans les régions productrices de soja. Au Brésil, près de 90 000 tonnes de pesticides à

base de glyphosate dans 71 formulations commerciales différentes ont été vendues en 2009. En Argentine, plus de la moitié des terres cultivées est consacrée à du soja GM. Ces cultures demandent à elles seules 200 millions de litres d'herbicide à base glyphosate chaque année. Les pulvérisations sont souvent réalisées par voie aérienne, provoquant des problèmes majeurs de dérive et d'exposition des populations locales. Pour Carrasco, auteur d'une étude dénonçant le glyphosate comme un dangereux agent tératogène, "du point de vue écotoxicologique, ce qui se passe dans ce pays est une expérimentation massive" ^[64]. L'augmentation du nombre de publications de cas de malformations et de cancers en Amérique du Sud durant la dernière décennie coïncide avec l'arrivée de ces cultures et témoigne de façon édifiante de ce qui pourrait arriver dans n'importe quel pays adoptant à grande échelle les cultures GM tolérantes au glyphosate. Car plus que l'herbicide en lui-même, les potentiels problèmes sanitaires liés à son utilisation pourraient venir de son usage déraisonné et de la surexposition en découlant. En dépit des alertes de Carrasco et de plusieurs de ses confrères, la propagation de ces cultures ne cesse de se développer au risque de bientôt devenir un problème de santé publique d'échelle internationale. Dans un scénario "catastrophe" correspondant à une autorisation illimitée des plantes transgéniques résistantes au glyphosate dans l'Union Européenne (dont l'introduction est actuellement débattue), Greenpeace estimait que le recours à l'herbicide pourrait augmenter de 800 % d'ici 2025 ^[174].

Outre l'augmentation liée à l'apparition de ces nouvelles cultures, le dossier d'évaluation et le rapport sur lesquels repose l'approbation actuelle du glyphosate ont été compilés dans le rapport d'examen avant que le problème des mauvaises herbes résistantes au glyphosate ne se répande ^[64]. Depuis 2002 et sa dernière approbation - au cours de laquelle Monsanto affirmait avoir testé plus de 500 échantillons et constaté que seulement deux endroits en Australie étaient touchés ^[64], un grand nombre d'études indépendantes et de rapports des médias ont documenté les problèmes graves régulièrement causés par les super-mauvaises herbes résistantes au glyphosate, en particulier en Amérique du Nord et en Amérique du Sud ^[175-186]. Les études

publiées et les articles cités ont montré que les mauvaises herbes pouvaient être capables de développer une résistance au glyphosate dans les 2 à 6 ans suivant l'introduction d'une culture génétiquement modifiée (GM) Roundup Ready[®]. C'est moins de temps que la période d'approbation d'un pesticide dans l'Union européenne - autrefois dix ans, maintenant 15 ans ^[64]. Une fois les populations de mauvaises herbes résistantes établies, les agriculteurs doivent recourir à d'autres herbicides parfois même plus toxiques tels que le 2,4-D pour tenter de contrôler le phénomène ^[179,180,186]. Cet inévitable changement dans l'utilisation des pratiques herbicides après que les populations de mauvaises herbes résistantes au glyphosate ne se soient généralisées fait partie des négligences qui n'ont pas été prises en compte lors de l'évaluation du glyphosate ^[64]. Selon un rapport publié dans le Wall Street Journal, les compagnies de produits chimiques Dow, DuPont, Bayer, BASF et Syngenta ont répondu au problème des super mauvaises herbes "par la création de cultures d'ingénierie qui permettront aux agriculteurs de pulvériser les vieux désherbants librement, au lieu d'avoir à les appliquer chirurgicalement afin d'épargner les cultures" ^[187]. Bayer a breveté un soja génétiquement modifié avec la tolérance à l'herbicide glufosinate d'ammonium ^[64]. Les résultats de certaines études ont montré que cet autre herbicide pouvait se comporter comme une neurotoxine et provoquer des malformations congénitales chez les souris ^[188]. Monsanto prévoit de son côté de sortir un soja GM résistant au dicamba ^[64].

Ces développements sont pertinents pour l'Europe comme pour la Roumanie, qui fait du lobbying auprès de l'UE pour obtenir la permission de cultiver le soja GM ^[64,189]. Pourtant, des scientifiques alertent sur cette fuite en avant consistant à chercher toujours un nouvel herbicide ou une nouvelle souche de culture résistante pour pallier les problèmes rencontrés une fois l'efficacité des souches ou produits plus anciens passée. Il y a plus de vingt-cinq ans déjà, une étude de l'académie nationale des sciences des Etats-Unis recensait les dangers des méthodes agricoles modernes en qualifiant l'agriculture américaine de "remarquablement uniforme et remarquablement vulnérable". Cette étude révélait le problème de "l'érosion génétique" qui s'est depuis

considérablement accentué avec l'utilisation massive des semences Roundup Ready[®] tout en appauvrissant les variétés utilisées et en augmentant le risque d'une attaque de maladies ou de parasites à grande échelle ^[190].

L'utilisation des cultures génétiquement modifiées a conduit à un appauvrissement de la biodiversité, développant en parallèle de nouvelles souches indésirables. Dans une lettre envoyée à Tom Vilsack, secrétaire d'état à l'Agriculture aux Etats-Unis, Don Huber, professeur à l'Université de Purdue signalait l'apparition d'un nouvel agent pathogène inconnu du monde scientifique associé à ces cultures. Selon lui, cet agent pathogène peut être tenu pour responsable de taux élevés d'infertilité et d'avortements spontanés constatés chez le bétail. Il serait très répandu, très grave et se trouverait à des concentrations beaucoup plus élevées dans les plants de soja et de maïs Roundup Ready[®], suggérant ainsi un lien avec le gène RR ou plus probablement avec la présence de l'herbicide Roundup[®]. Cet organisme semble tout à fait nouveau pour la recherche scientifique ^[191].

Au-delà de l'impact sur la biodiversité, le paysan, auparavant considéré comme un homme libre, est par la faute de ces modes de cultures modernes, devenu un esclave de l'industrie agroalimentaire. Les agriculteurs deviennent en effet de plus en plus dépendants des firmes agrochimiques, qui fournissent à la fois les pesticides et les semences résistantes à traiter avec. Ces semences ne peuvent être replantées et doivent être rachetées chaque année, tout comme l'herbicide. Aux États-Unis, une unité de semence de maïs GM coûte ainsi aujourd'hui à l'agriculteur 263 dollars, soit près de 100 dollars de plus qu'un maïs conventionnel. Ce problème s'ajoute à celui de la biodiversité qui s'appauvrit peu à peu ^[174,190].

En usage non agricole, les campagnes affirmant que le Roundup[®] était sûr et facilement biodégradable ont contribué à élargir son utilisation au-delà des champs des agriculteurs. Les autorités municipales l'utilisent pour le contrôle des mauvaises herbes sur les bords de routes, dans les terrains d'école, les parcs et autres espaces publics. Les jardiniers amateurs peuvent facilement l'acheter dans les supermarchés et dans les jardinerie ^[64].

Compte tenu de son utilisation généralisée et des plans visant à introduire les cultures GM tolérantes au glyphosate en Europe, les questions de la sécurité concernant le Roundup® et son principe actif le glyphosate nécessitent des réponses objectives et en conformité avec les connaissances les plus à jour scientifiquement. Un processus inverse semble cependant être en cours : l'industrie et les régulateurs minimisent en effet ces préoccupations dans ce qui semble être un effort pour garder le pesticide sur le marché [64]. Corine Lepage en tant que Présidente du CRIIGEN (Comité de Recherche et d'Informations Indépendantes sur le Génie Génétique) a demandé officiellement la suspension de l'autorisation de mise sur le marché du Roundup® en mars 2009 par l'intermédiaire d'une lettre dans laquelle elle exposait les nombreuses controverses et ses doutes quant à l'innocuité du glyphosate. Cette demande a été officiellement rejetée en juin 2009 par le ministère [190,192].

En dépit de ce manque d'attention prêté par les autorités de réglementation aux signaux d'alarme tirés par la communauté scientifique, certaines initiatives commencent malgré tout à voir le jour pour limiter le recours au glyphosate ou aux herbicides en général :

- Depuis 2008 les jardinerie de l'enseigne Botanic ont ainsi décidé de boycotter les pesticides et engrais chimiques de leurs magasins français, dont le Roundup®. L'argument avancé est que les pesticides ont fait l'objet de publications scientifiques dénonçant les risques pour la santé induits par leurs utilisations. Botanic a en contrepartie mis sur pied un dispositif de formation d'envergure pour apprendre aux jardiniers à se passer de ces produits [193].
- Plusieurs collectivités (communes, départements...) se tournent vers des solutions alternatives non polluantes comme le désherbage mécanique ou thermique. Le Conseil Général de Seine et Marne a lancé une initiative en janvier 2010 visant à retirer différentes versions de l'herbicide Roundup® selon le principe de précaution. Auparavant, la ville de Rennes a été la pionnière dans sa volonté d'éradiquer les pesticides. Il lui a fallu quatorze

ans (1991-2005) pour que les produits chimiques soient abandonnés dans le traitement des espaces verts. Depuis, le mouvement a gagné toutes les grandes villes de France : Lille, Lyon, Poitiers, Limoges, Nantes, Montpellier et Paris ont lancé ce type de programme. Pour mutualiser leurs connaissances, les municipalités viennent de créer une nouvelle plateforme d'échange : "Plante et cité" où le jardinier amateur peut également piocher des conseils pratiques ^[190].

- L'une des premières actions concrètes a été la signature d'un accord entre RTE (Réseau de Transport d'Electricité), filiale d'EDF et l'ancienne Secrétaire d'Etat chargée de l'écologie, Chantal Jouanno, pour s'engager à réduire de moitié l'usage des pesticides d'ici 2018, notamment pour le désherbage autour des transformateurs électriques. Chantal Jouanno souligne que c'est "un des objectifs phares du Grenelle de l'Environnement, dans la mesure où les pesticides sont aujourd'hui présents dans 90% des cours d'eau et 50% des eaux souterraines" ^[190].
- Une autre mesure importante a été la mise en place de lourdes amendes en cas de non-respect des règles d'usage du glyphosate, comme celui des désherbants en général. Par arrêté préfectoral, il est interdit d'appliquer tous pesticides (désherbants, insecticides, fongicides...) à moins de 5 m des cours et plans d'eau, dans et à moins d'1 m de la berge de tout cours d'eau, canal, fossé (même à sec) ou point d'eau. Aucun épandage ne doit être réalisé sur les caniveaux, avaloirs et bouches d'égout (Arrêté préfectoral du 1er février 2008). Le non-respect de cette interdiction peut coûter jusqu'à 75 000 € d'amende et 2 ans de prison ^[190].

De l'autre côté de l'Atlantique au Québec, l'utilisation de tous les herbicides en forêt publique est prohibée depuis 2001 suite à une évaluation environnementale. Le glyphosate y était le principal produit utilisé, toutefois il semble que la décision d'abolir son utilisation était plus politique que scientifique ^[190].

2. LE ROUNDUP[®] DEVANT LES TRIBUNAUX

Parmi les motivations retenues par les collectivités décidant d'abandonner l'utilisation du Roundup[®] et du glyphosate, l'impact potentiel du produit sur la santé n'a pas toujours été la première retenue. Dans les années 2000, des spots publicitaires largement diffusés à la télévision ainsi que les emballages de l'herbicide, laissaient penser que le Roundup[®] était un produit écologique et sans danger. Or après plusieurs études, il a été démontré que le glyphosate, substance active du Roundup[®], n'était pas rapidement biodégradable et avait au contraire des effets nocifs sur la santé et l'environnement ^[190]. A la suite d'une plainte déposée par Eau & Rivières de France et l'UFC-Que Choisir (ainsi que de l'interpellation du Bureau de l'homologation des produits phytosanitaires et des services de la répression des fraudes par la Maison de la consommation et de l'environnement), le désherbant Roundup[®], premier désherbant vendu en France et dans le monde, a été jugé devant la 5^{ème} chambre du tribunal correctionnel de Lyon en décembre 2006 :

Les dirigeants des sociétés MONSANTO et SCOTTS France (distributeur du Roundup[®]) ont été condamnés à 15 000 € d'amende et à effectuer diverses peines de publicité complémentaire pour publicité mensongère. La cour d'appel de Lyon a confirmé la culpabilité et les peines des deux dirigeants et entreprises le 29 octobre 2008 et la cour de cassation, confirmé l'arrêt de la cour d'appel, condamnant définitivement les deux dirigeants et les deux entreprises le 9 octobre 2009 ^[194].

Sur six formulations de Roundup[®], les étiquettes présentaient des allégations environnementales jugées mensongères :

- 100% biodégradable ou biodégradable
- propre
- respecte l'environnement
- efficacité et sécurité pour l'environnement
- utilisé selon le mode d'emploi, Roundup[®] ne présente pas de danger particulier pour l'homme et les animaux domestiques ^[194].

Aux États-Unis, une autre campagne publicitaire assez similaire avait déjà été condamnée par un tribunal de New York en 1996. Il avait alors été statué que Monsanto n'était plus autorisé à faire valoir que le Roundup® était "sûr, non toxique, inoffensif ou sans risque", ou comme étant biodégradable^[64].

Ces deux condamnations pour publicité mensongère et leur caractère intentionnel^[40] illustrent le peu de scrupules dont Monsanto a parfois pu faire preuve en matière de communication ou lors de la présentation de ses produits aux autorités de réglementation afin de défendre ses intérêts. De manière inquiétante, l'association écologiste MDRGF (Mouvement pour le droit et le respect des générations futures) dénonçait ainsi le cas d'une différence entre les produits testés et les formules déclarées dans le cadre des autorisations de mise sur le marché. La réalisation d'analyses par deux laboratoires distincts sur le Roundup Express® et Roundup GT Plus® commercialisés par la firme américaine avait créé la surprise et la consternation en montrant que ces deux formulations ne correspondaient pas aux formules déposées et homologuées par le ministère. Ces produits auraient en tout état de cause, été homologués alors que l'on ignorait leur véritable composition. L'association demandait en conséquence leur "retrait immédiat"^[195].

Dans le même sens, le rapport d'Antonioni^[64] publié par l'ONG Earth Open Source, accusait le groupe américain d'avoir eu connaissance des potentiels problèmes de tératogénicité du glyphosate - y compris pour de faibles doses - depuis le début des années 1990 et d'avoir tout fait pour les minimiser.

3. REPONSE DES REGULATEURS DE L'UE AUX ETUDES SUR LES MALFORMATIONS CONGENITALES

En Septembre 2010, les recherches de Carrasco ont été envoyées à John Dalli, le commissaire de l'UE alors en charge de la santé et de la politique des consommateurs. Le mois suivant, l'eurodéputé grec Michail Tremopoulos

évoquait avec lui le cas du glyphosate dans une question parlementaire et l'interrogeait à propos des mesures prévues par la Commission en réponse à la demande de Monsanto d'introduire son maïs NK603 tolérant à l'herbicide en Europe. L'European Food Safety Authority (EFSA) a déjà donné le feu vert au NK603, cette souche pourrait donc en cas d'approbation par la commission, être la première culture GM tolérante au glyphosate à être cultivée commercialement dans l'Union Européenne et à permettre la pulvérisation intensive de glyphosate dont l'exemple argentin a montré les méfaits ^[64].

3.1 "L'approbation du glyphosate pourrait être reconsidérée"

La réponse de Dalli à Tremopoulos n'a pas exactement promis d'action, mais a suggéré qu'une réévaluation du glyphosate pourrait être envisagée sur la base de nouveaux éléments de preuve. Dans une déclaration, le Commissaire Européen affirmait en effet que l'approbation existante du glyphosate pourrait être reconsidérée et, "en fonction de la gravité et de l'urgence de la question," pourrait être restreinte, voire retirée. Sa réponse évoquait également la possibilité de revoir les limites maximales de résidus actuellement autorisés dans certains produits ^[196].

Dalli mentionnait par ailleurs le fait qu'un programme était en cours de discussion pour le réexamen de certains pesticides pour lesquels l'approbation de l'Union Européenne était sur le point d'expirer et que "ce programme comprend le glyphosate" ^[196]. Le règlement en place au moment de sa réponse prévoyait une révision des pesticides approuvés pour une utilisation dans l'UE tous les dix ans. La dernière révision du glyphosate datant de 2002, un nouvel examen était donc prévu en 2012. Mais la réponse de Dalli à Tremopoulos suggérait qu'à la lumière de nouveaux éléments de preuve, une action plus immédiate pourrait être décidée ^[64].

Dalli a chargé le gouvernement allemand, en tant qu'état membre "rapporteur" pour le glyphosate, d'examiner l'étude de Carrasco et de rapporter si elle reflétait

ou non les niveaux d'exposition dans la vie réelle. L'Allemagne est le pays auquel a été confiée la responsabilité du dossier du glyphosate au niveau européen et a pour mission d'assurer la liaison entre les demandeurs de l'industrie pour l'approbation du pesticide, les Etats membres, et la Commission européenne ^[196].

3.2 Pas de motifs d'inquiétude

Une autre question parlementaire de Tremopoulos à Dalli posée en Décembre, demanda si l'Union Européenne procéderait à une nouvelle évaluation des risques du glyphosate sur la base des dernières données scientifiques ^[197]. Le retour rassurant du gouvernement allemand à Dalli précisait qu'une telle démarche n'était pas nécessaire. Le commissaire rapporte ainsi le verdict des autorités allemandes sur l'étude de Carrasco :

- L'étude a été réalisée sous des conditions "très artificielles" qui ne reflètent pas l'utilisation du glyphosate dans la vie réelle dans l'agriculture ou ses effets sur les mammifères.
- Il y a une "base de données toxicologique complète et fiable pour le glyphosate" et les conclusions de cette étude ne jettent pas le doute sur son approbation existante.
- Il n'est pas nécessaire d'interdire ou de restreindre l'utilisation de la substance ^[198].

4. LA COMMISSION EUROPEENNE ET LES LOIS DE L'UE

4.1 Contexte européen et controverses autour des études

La question du glyphosate est survenue à un moment crucial dans la réglementation européenne des pesticides, au moment où l'ancienne directive 91/414 était en train d'être remplacée par le nouveau règlement 1107/2009. Le nouveau texte contient des exigences strictes pour protéger la santé publique et l'environnement et a le potentiel d'établir la norme pour les

évaluations des pesticides au niveau international, portant ainsi le système plus en conformité avec les intérêts de santé publique ^[64].

La nouvelle réglementation sur les pesticides 1107/2009 indique clairement que le Parlement européen et le Conseil ne dépendront plus des approbations des pesticides générées par la "littérature grise" de l'industrie et des études cachées au public en vertu des règles de confidentialité commerciale et affirme que la "relecture par des pairs de la littérature scientifique ouverte" doit désormais être prise en compte à partir de maintenant dans l'évaluation des pesticides ^[64].

Malgré ces intentions, les approbations réglementaires restent encore à l'heure actuelle presque exclusivement basées sur les propres études de l'industrie et les conflits d'intérêts inhérents à ce système ont été signalés par Andrés Carrasco dans son étude de recherche originale ^[64].

Le BVL (agence gouvernementale allemande pour la protection des consommateurs et la sécurité alimentaire à qui a été confiée l'étude du glyphosate pour l'Union Européenne) a répondu à cette critique en défendant la fiabilité des études de l'industrie, affirmant que des études de l'industrie sur d'autres substances avaient parfois trouvé des effets sur le développement et "qu'il n'était pas probable dans ces conditions que des effets délétères sur le développement n'aient pas été rapportés pour le glyphosate, mais pour d'autres substances". Les conclusions de l'agence ajoutent que de nombreuses entreprises différentes ont fourni leurs propres données toxicologiques à partir d'essais commandés à différents laboratoires et que l'absence d'effet tératogène fut retrouvée dans tous ces essais ^[64].

Il est intéressant de noter que cette déclaration audacieuse et catégorique est avancée en dépit du fait que les propres études de l'industrie passées en revue dans le dossier d'examen aient parfois rapporté des signes permettant de douter de ces conclusions. L'absence de signes de malformations dans les tests de l'industrie ne pourrait par ailleurs suffire à elle seule à témoigner de façon certaine de la sécurité du glyphosate si elle n'était pas confirmée par des recherches indépendantes. Chaque fois que des études de l'industrie sont comparées avec

celles de la littérature scientifique indépendante, le même verdict est en effet atteint : les tests de l'industrie sont biaisés en faveur de conclusions sécuritaires. Le meilleur exemple connu est celui des études de l'industrie du tabac qui ont réussi à retarder la réglementation pendant des décennies en créant le doute et la controverse sur les effets du tabagisme actif et passif. Plus récemment, des études commanditées par l'industrie du téléphone mobile et l'industrie pharmaceutique ont été dénoncées pour être plus susceptibles de présenter leurs produits sous un jour favorable que des études non-financées par l'industrie. Un examen des études sur les cultures et les aliments génétiquement modifiés a montré l'existence de conflits d'intérêt financiers ou professionnels associés à des résultats d'études qui présentaient les produits sous un jour favorable ^[64,199-201].

Dans les faits, peu de comparaisons entre les études indépendantes et celles de l'industrie ont été effectuées pour les produits chimiques (y compris les pesticides), mais il semble cependant exister une étrange corrélation entre les commanditaires et les résultats découlant des études, que cela soit pour le glyphosate ou pour d'autres substances actuellement controversées ^[190], comme :

- Le bisphénol A :

Au milieu des années 2000, 115 études sur les effets de faibles doses de BPA sur des animaux de laboratoire ont été publiées. Parmi elles, 104 avaient été financées par des fonds publics ou des universités et 11 avaient été commandées par des industriels. 90% des études publiques ont détecté des effets biologiques significatifs, alors qu'aucun des travaux sponsorisés par l'industrie n'est parvenu à mettre en évidence le moindre effet. L'histoire montre désormais que les études publiques avaient raison de s'inquiéter ; En France le BPA est interdit dans les biberons depuis 2010 ^[190,202,203].

- L'aspartame :

Un recensement de Walton mentionne 165 études conduites sur l'aspartame ; parmi elles, 74 ont été financées par l'industrie (comme Searle ou Nutrasweet) et 91 ont été financées de manière indépendante. La comparaison des résultats de ces études en fonction de leur origine est impressionnante : alors que 100 % des

études financées par l'industrie concluent à l'innocuité de l'aspartame, 92 % des études financées individuellement ont au contraire identifié au moins un problème potentiel sur la santé susceptible d'être provoqué par l'édulcorant ^[190,204].

La raison de ces différences n'est pas forcément une corruption des scientifiques eux-mêmes mais plutôt des protocoles et des objectifs qui diffèrent. Dans le cas de l'industriel, les études cherchent avant tout à démontrer l'innocuité du produit à commercialiser, alors que dans le cas des études publiques le but est généralement plus large et vise à analyser sans aucune limite ces nouvelles substances et à apporter de nouvelles connaissances scientifiques ^[190].

Les employés de Monsanto / Dow suivent le BVL dans sa défense des études de l'industrie. Dans un courrier publié en réponse à Carrasco, ils écrivent : "De multiples études de haute qualité toxicologique et des panels d'experts sont d'accord pour dire que le glyphosate n'est pas tératogène ou toxique pour la reproduction". Le document stipule par ailleurs à propos des études financées par l'industrie que Carrasco ne juge pas digne de confiance, qu'elles "ont été examinées de façon exhaustive par de multiples régulateurs scientifiques gouvernementaux, souvent composés d'experts scientifiques universitaires et qui ont tous fortement appuyé les conclusions mises en avant dans ces études" ^[124]. Monsanto / Dow citent dans leur lettre les "autorités de régulation et les experts indépendants qui ont documenté cette position", tels que l'OMS/FAO, l'US EPA, la Commission européenne ou encore Williams (2000).

Antoniou ^[64] juge toutefois sévèrement ces autorités qui ne résistent pas à son examen :

- L'examen du glyphosate par la Commission européenne de 2002 affirme que les effets sur le développement se limitent à "des doses toxiques pour la mère". Mais cette affirmation est examinée dans son rapport et s'avère discréditée par une étude de Dallegrave publiée l'année suivante ^[64,126].
- Le rapport de l'OMS sur le glyphosate (1994) cite principalement des études de l'industrie, dont 180 générées par la société Monsanto. Plus de 150 n'auraient pas été publiées ou été soumises à un examen par des

pairs. Entre autres documents inédits associés à ce rapport, dix-sept ont été fournis par Agrichem, cinq par Luxan BV, et cinq fournis par Rhône-Poulenc - tous producteurs et / ou revendeurs de pesticides ^[64,205].

- Williams a été à la tête de l'American Health foundation (AHS), une fondation dont les fonds et dont certains membres du comité directeur sont directement issus de l'industrie. Parmi ses soutiens financiers, l'AHS compte entre autres entreprises Philip Morris (industrie du tabac) et NutraSweet (aspartame) ^[80] ; elle fait partie des nombreuses organisations sur laquelle a enquêté le Congrès américain en 2008 pour connaître leur rôle dans l'avis rendu par la FDA sur le Bisphénol A (selon lequel la substance ne posait pas de problème de santé aux niveaux d'exposition habituels pour l'homme) ^[64,95]. L'article de Williams sur le glyphosate ^[22] a été co-écrit avec Ian C. Munro, qui occupait au moment de sa rédaction le poste de vice-président exécutif du cabinet Cantox (aujourd'hui connu sous le nom d'Intrinsik) : un cabinet de consulting spécialisé dans le conseil aux industries chimiques et qui précise avoir entre autres missions, celle "de protéger les intérêts de ses clients tout en les aidant à atteindre des jalons et à apporter leurs produits sur le marché" ^[64,206]. Tout cela serait moins préoccupant si Williams n'avait pas travaillé en coopération avec Monsanto ^[80] et avait cité des sources crédibles dans ses revendications en matière de sécurité vis-à-vis de la reproduction et du développement pour le glyphosate. Mais il cite des auteurs et leurs études non publiées commandées par l'industrie, tels que Schroeder (1981), Reyna (1990), et Tasker (1980), et omet de mentionner d'autres travaux pourtant également soumis au dossier d'approbation mais indiquant des signes plus préoccupants, tels que Suresh (1993), Brooker (1991) ou encore Bhide et Patil (1989) ^[64].

En somme, Monsanto & Dow fondent leurs revendications sur la sécurité du glyphosate à partir de sources scientifiques et de régulateurs soigneusement sélectionnés pour leur coopération et qui ne considèrent que les études de l'industrie. Quiconque est familier avec l'évolution rapide des connaissances sur le glyphosate au cours de la dernière décennie serait choqué de voir que son

approbation actuelle dépend en grande partie des études datant des années 1990 - certaines venant même d'aussi loin que les années 1970 et 1980 ^[64].

Dans les années 1990 le glyphosate était encore souvent prétendu comme sûr et respectueux de l'environnement. Peu d'études existaient pour contredire ces affirmations. Au cours des années 2000, une batterie d'études scientifiques indépendantes a commencé à évoquer certains effets toxiques graves pour le Roundup[®] et le glyphosate. Aucune de ces connaissances n'a toutefois fait son chemin à travers le système de réglementation. Le nouveau texte de loi sur l'évaluation des pesticides résout le problème des études anciennes et dépassées qui dominent les dossiers d'approbations de nombreux produits en affirmant que les études de la littérature ouverte publiées dans les dix années précédant la présentation du dossier doivent être incluses dans l'évaluation. Mais la Commission européenne semble user de tout son pouvoir pour bafouer l'esprit de la nouvelle réglementation, consacrant toute son énergie et ses ressources à la prolongation de l'homologation des pesticides en vertu de l'ancienne règle, moins stricte, au lieu de travailler dans le cadre du nouveau règlement 1107/2009 ^[64].

Les complaisances accordées aux industriels ont dernièrement fait éclater un scandale au sein de la Commission à la suite duquel John Dalli, alors soupçonné d'avoir monnayé son influence pour faciliter l'autorisation d'un nouveau produit à base de poudre de tabac, a été contraint de présenter sa démission forcée le 16 octobre 2012 ^[207]. Bien qu'il n'y ait pas eu suffisamment de preuves dans cette affaire de corruption présumée pour que la justice de son pays décide de lui donner suite ^[208], ce fait divers illustre finalement le symptôme d'une dérive qui s'accroît : la captation de la décision publique par le lobbyisme dans les institutions de l'Union Européenne ^[207].

Une ONG, le *Transnational Institute*, a mis en évidence la mainmise des groupes d'intérêts sur les politiques européennes de recherche en matière de sécurité. Ainsi, le programme européen de recherche pour 2007-2013 (1,4 milliard d'euros) a été largement inspiré par l'Organisation européenne pour la sécurité (*European organisation for Security-EOS*) qui regroupe les principales industries

de défense de l'Union. Au sein de ce programme, des "plateformes" travaillant "du point de vue de l'offre et de la demande" regroupent entreprises et organismes publics, et permettent aux industries de défense de définir les programmes qu'elles proposeront de mettre en œuvre ^[207,209].

Le site Agoravox ^[207] décrit en outre le comportement des anciens commissaires comme emblématique de cette porosité entre intérêts publics et privés. Après la cessation de leurs fonctions, certains d'entre eux ont en effet aussitôt offert leurs services à des cabinets de lobbying. Ainsi, Günter Verheugen, anciennement en charge du secteur des entreprises et de l'industrie, a fondé un cabinet de lobbyisme "*European experience company*", proposant d'aider "les hauts dirigeants des institutions publiques et privées et des entreprises" dans leurs actions de lobbyisme à destination de l'Union européenne par l'organisation de "séminaires intensifs de management pour les institutions et les entreprises en coopération avec des experts des institutions européennes". Il a obtenu pour cela le plein accord de la Commission ^[207,210,211].

Ces pratiques proches de la prise illégale d'intérêts sont fréquentes. Un certain nombre sont recensées dans la plainte de l'ONG *Corporate Watch* adressée le 16 octobre 2012 au Médiateur européen ^[212]. Le document abonde d'exemples, relevant aussi la complaisance de la Commission en ce domaine. Le 11 octobre 2012, la Cour des comptes de l'Union européenne publiait un rapport soulignant que les quatre Agences en charge de la santé et de la sécurité des personnes (l'Agence européenne de la sécurité aérienne, l'Agence européenne des produits chimiques, l'Autorité européenne de sécurité des aliments et l'Agence européenne des médicaments) ne "géraient pas les situations de conflits d'intérêts de manière appropriée". Ce rapport corroborait notamment la dénonciation par deux associations d'une décennie d'influence industrielle au sein de l'Agence de sécurité alimentaire ^[62,207,213,214].

Les mesures prises à l'encontre de ce phénomène demeurent minimalistes. La Commission européenne a mis en place en juin 2008 un registre facultatif pour les lobbyistes ^[215], mais le dispositif reste toutefois décrit comme "opaque et

faiblement contrôlé". Le lobbyiste qui avait contacté John Dalli était ainsi non enregistré, faisant sans doute partie de ceux qui prétendent encore que l'auto-régulation est suffisante en ce domaine. Alors qu'au total, l'ensemble des institutions de l'Union européenne serait sous l'influence de 25 000 à 30 000 lobbyistes, le Parlement européen n'a jamais pu obtenir la création d'un registre commun obligatoire pour l'ensemble des institutions européennes. Environ 150 agences seraient spécialisées dans ce domaine ^[207,216].

4.2 La Commission retarde la révision du glyphosate à 2015

Comme le laissait présager la réponse de Dalli à Tremopoulos, la Commission n'a pas souhaité anticiper le réexamen du glyphosate ^[198]. Au-delà de ce refus, la date initialement fixée par la législation ne put elle-même être tenue et fut finalement reportée de 2012 à 2015. Cette temporisation est entrée dans la loi au moyen d'une nouvelle directive adoptée le 10 Novembre 2010 ^[217], soit deux jours avant que Dalli affirme à Tremopoulos que des mesures pourraient être prises prochainement sur le glyphosate ^[196].

Il est difficile de savoir si Dalli a trompé Tremopoulos ou s'il n'était simplement pas au courant de la nouvelle directive ^[64]. La décision sur le processus de retard a été prise par un groupe restreint de représentants nationaux (principalement des ministères de l'agriculture des Etats membres) et ajoutée dans le droit sans en aviser les parties prenantes. Ce processus est appelé "comitologie" et est très critiqué pour sa non-transparence, source de confusion (même pour les experts juridiques) et son caractère antidémocratique ^[64].

4.3 La Commission trop occupée pour revoir le glyphosate

En Décembre 2010, une ONG allemande *Friends of the earth Germany* (BUND) à demandé au BVL la raison de ce retard. Il lui a été répondu que la

Commission européenne et d'autres autorités (y compris l'autorité de surveillance de la sécurité alimentaire, l'EFSA) avaient une trop lourde charge de travail et n'avaient pas encore finalisé les règles de renouvellement de l'approbation de certains pesticides, dont le glyphosate^[64].

Outre cette précision, le BVL a ajouté dans sa réponse que le retard ne se limitait pas au seul glyphosate, mais s'appliquait également à d'autres pesticides^[64]. Parmi les 39 produits concernés à l'époque par un examen retardé figuraient les très toxiques 2,4-D et le diquat^[64,217].

Le fait que non pas un seul, mais 39 pesticides obtiennent une autorisation d'usage libre pour un délai supplémentaire de trois ans a été dénoncé dans un rapport publié par *Earth Open Source* comme un scandale politique. Selon cette autre ONG, la prise au mot de l'explication du BVL ne faisait en effet que mettre en avant une mise en danger de la santé publique à cause de l'inefficacité bureaucratique, dont le seul bénéficiaire serait l'industrie des pesticides^[64].

Le retard de la Commission dans l'examen des 39 pesticides est remis en cause dans un procès intenté par Pesticides Action Network Europe et Greenpeace^[218].

4.4 Un retard inquiétant

Selon Dan Jørgensen, eurodéputé danois, la Commission a travaillé sur les besoins relatifs aux nouvelles données exigées par le règlement 1107/2009 pour l'évaluation des pesticides depuis 2002^[64]. Or, ces exigences qui se doivent à présent d'être appliquées depuis le 14 juin 2011, ont tardé à être finalisées et n'ont été publiées au journal officiel que le 11 juin 2011^[219]. Cette publication tardive engendre des conséquences profondes sur l'évaluation des pesticides ; dans le cas du glyphosate, l'industrie devait livrer son nouveau dossier avant le 31 mai 2012 et la Commission européenne donner sa décision retardée en 2015^[64,217]. Toutefois, le retard pris dans la publication du nouveau texte d'application ne permet pas aux industriels de s'y conformer dans les délais prévus pour une nouvelle évaluation : deux ans sont en effet au moins

nécessaires pour effectuer les nouveaux tests et assurer la liaison avec le rapporteur et la Commission sur un dossier ^[64,220].

Le glyphosate et les 38 autres pesticides seront donc examinés en 2015 à partir d'exigences relatives à l'ancienne réglementation, aux critères beaucoup moins rigoureux. Le commissaire Dalli l'a confirmé dans une réponse à une question parlementaire du député Jørgensen ^[64,220].

Les exigences préconisées par l'ancienne directive européenne sont beaucoup moins efficaces que celles du nouveau texte et se contentent des protocoles actuels. Elles ne tiennent pas compte des nouvelles connaissances scientifiques et des développements récents. Les effets susceptibles de passer inaperçus comprennent la perturbation endocrinienne, les effets sur le développement, les effets des ingrédients ajoutés (adjuvants), les effets de combinaisons de produits chimiques, les effets sur les abeilles, ainsi que la plupart de ceux trouvés dans des travaux menés par des pairs de la littérature scientifique indépendante ^[64].

Le nouveau règlement 1107/2009 qui stipule que ces documents doivent être inclus dans les dossiers d'évaluation, est aujourd'hui en place. Ainsi, la Commission a la possibilité de resserrer l'examen de 2015 du glyphosate en forçant l'industrie à inclure les études publiées dans la littérature scientifique ouverte dans son dossier d'évaluation ^[64].

4.5 Le retard réel - avant 2030?

Le retard de la Commission européenne dans l'examen du glyphosate et des 38 autres pesticides jusqu'en 2015 est grave, mais la situation est pire qu'il n'y paraît. En effet le glyphosate fera face à son examen de 2015 sur la base d'anciennes données "laxistes" et sera probablement approuvé sans aucune réserve. La période d'approbation prévue par la nouvelle directive est de 15 ans ; à moins que la Commission n'insiste sur l'inclusion de travaux répondant aux critères de recherches préconisés par le nouveau texte de loi (issus notamment de la littérature indépendante), il se pourrait donc que le

glyphosate ne soit pas en vigueur suite un examen tenant compte des nouvelles exigences européennes en matière de toxicologie des pesticides avant 2030. D'ici là, la politique publique encourt le risque de n'être fondée que sur des preuves générées en utilisant des protocoles de recherche vieux de plusieurs décennies ^[64].

4.6 Le processus de resoumission

Les auteurs du rapport *Roundup® and birth defects - Is the public kept in the Dark?* ^[64] expliquent que la cause réelle du retard dans l'examen du glyphosate et des 38 autres pesticides est un processus appelé resoumission. Ce processus a été institué en 2008 après que la Commission ait rejeté un certain nombre d'applications nouvelles proposées par l'industrie au motif que les dossiers étaient incomplets. L'industrie en désaccord avec cette décision, avait alors menacé la Commission de poursuites judiciaires. La Commission est parvenue à un compromis en offrant aux industriels une seconde chance de livrer des dossiers plus complets tout en permettant aux pesticides de rester sur le marché pour 3 ou 4 années supplémentaires. La resoumission est une procédure accélérée avec un dossier limité ^[64].

Selon *Pesticides Action Network Europe (PAN)*, l'échappatoire "s'est transformée en un grand trou" quand l'industrie a présenté des demandes pour plus de 80 substances, y compris certains pesticides considérés comme n'ayant aucune chance d'approbation. L'ONG rapporte que de nombreuses entreprises ont sauté sur l'occasion présentée par cette procédure accélérée dans l'espoir d'une évaluation légère ou de faire pression sur la Commission par les États membres si leurs agriculteurs étaient intéressés par le retour d'une substance interdite.

La Commission s'est depuis enlisée dans l'application de ces resoumissions. L'industrie bénéficie de ce processus car la Commission dirige toutes ses ressources dans la prolongation d'homologation des pesticides en vertu de l'ancienne règle - et ignore les exigences de la nouvelle, plus strictes ^[64].

5. L'ALLEMAGNE FIXE DES NIVEAUX DE SECURITE TROMPEURS POUR LE GLYPHOSATE

Un des buts de toute évaluation de risques pour les pesticides est d'établir la dose journalière admissible (DJA), un niveau d'exposition considéré comme sûr pour les humains en cas d'exposition quotidienne répétée. Cet indice de sûreté est calculé à partir des tests du dossier d'évaluation. Afin de l'établir, les régulateurs se doivent dans un premier temps de relever la dose sans effet toxique observable la plus faible présentée parmi les études les plus appropriées sur les espèces les plus sensibles (dose sans effet toxique observable : NOAEL - *No Observed Adverse Effect Level*). Ce niveau est lui-même inférieur à la dose la plus faible pour laquelle des effets toxiques ont été observés (LOAEL - *Lowest Observed Adverse Effect Level*) [64].

L'Allemagne a déterminé la DJA pour le glyphosate à 0,3 mg/kg p.c./jour. Bien que cette valeur ait été acceptée par la Commission Européenne dans son rapport d'examen final, certains scientifiques la jugent toutefois inexacte et accusent ses auteurs de s'être livrés à une manipulation des données par l'exclusion de certaines études du processus de calcul [64]. Antoniou rapporte ainsi son opinion sur le verdict allemand :

- "L'Allemagne exclut les études à moyen terme sur les motifs que seules les études à long terme devraient être utilisées pour fixer en toute sécurité les niveaux d'exposition chronique. Cela lui permet d'éviter d'utiliser les études de tératogénicité chez le lapin, conduites à moyen terme" [64].
- "L'Allemagne affirme que l'espèce la plus sensible pour une exposition chronique est le rat. Ceci lui donne une autre raison d'exclure les études de tératogénicité chez le lapin qui montrent pourtant des effets négatifs importants à des doses plus faibles que chez le rat" [64].

Sur la base de cette sélection biaisée des données, l'Allemagne cite comme point de départ pour l'élaboration de la DJA un LOAEL de 60 mg/kg p.c./jour issu d'une

étude de deux ans chez le rat dans laquelle une toxicité importante a été constatée à ce niveau d'exposition (Suresh, 1996). Ce niveau est présenté comme la plus faible dose pour laquelle une toxicité a été observée. L'Allemagne a par la suite identifié le plus haut NOAEL enregistré sous cette dose seuil : 31 mg/kg p.c./jour, retrouvé dans une étude de Lankas (1981). Cela implique que ce chiffre est celui à partir duquel la DJA a été calculée, mais aussi, prête à confusion sur le nombre d'études ayant permis d'établir cette valeur (une seule étude). La DJA est calculée en divisant ce chiffre par 100 afin d'autoriser une marge de sécurité suffisamment importante pour garantir une exposition sans danger chez l'Homme. En appliquant ce facteur, l'Allemagne arrive à une DJA de 0,3 mg/kg p.c./jour ^[64].

Selon Antoniou, le processus de calcul aurait dû commencer en utilisant le LOAEL de 20 mg/kg p.c./jour identifié dans l'étude de tératogénicité de Suresh chez le lapin (1993), dont la valeur est trois fois inférieure à celle choisie par les autorités allemandes (60 mg/kg p.c./jour : Suresh, 1996 - Rats). Or, L'Allemagne a relégué cette dernière étude au réglage du niveau d'exposition acceptable pour l'opérateur (AOEL), faisant valoir qu'il s'agissait plus d'une expérience d'exposition à moyen terme qu'à long terme et qu'elle était donc plus appropriée à la mise en place d'un niveau d'exposition pour les applicateurs ^[64].

L'incapacité de l'Allemagne à prendre en considération les études de reproduction chez le lapin signifie que sa DJA ne tient pas correctement compte des potentiels problèmes de tératogénicité du glyphosate. Le LOAEL établi par l'étude de Suresh (1993) aurait plus raisonnablement dû servir de point de départ au calcul de la DJA et de l'AOEL pour les applicateurs. Cette étude n'a elle-même trouvé aucun NOAEL (dose sans effet toxique observable). En d'autres termes, même la plus faible dose de produit testée provoquait des effets défavorables. L'Allemagne aurait ainsi dû insister sur la réalisation d'autres tests pour établir le véritable NOAEL, en se basant sur les effets provoqués ou non par des doses inférieures ou égales à 20 mg/kg p.c./jour ^[64].

Si ce LOAEL de 20 mg/kg avait été utilisé, alors, suivant la même procédure que l'Allemagne, le plus haut NOAEL en dessous de cette dose dans la liste des études approuvées lors de l'examen du dossier aurait été de 10 mg/kg p.c./jour. En

appliquant le facteur de sécurité de 100, cela donnerait une DJA plus objectivement exacte de 0,1 mg/kg p.c./jour, soit un tiers de la valeur effectivement suggérée^[64].

Fait intéressant, l'un des candidats de l'industrie, Feinchemie (qui proposait également l'étude de Suresh de 1993) suggère une DJA encore plus faible que celle proposée par l'Allemagne ou par ce calcul : 0,05 mg/kg p.c./jour. Une valeur plus de cinq fois inférieure à celle suggérée par l'Allemagne et acceptée par la Commission. Feinchemie fonde sa proposition à partir des résultats d'une étude de deux ans chez le rat qui avait trouvé un NOAEL de 5,5 mg/kg p.c./jour^[64].

La DJA suggérée par Feinchemie est compatible avec le NOAEL de l'étude de 1996 de Suresh, que l'Allemagne a utilisé pour calculer le LOAEL, mais ignoré pour régler la DJA. Le NOAEL de cette étude était de 6,3 mg/kg p.c./jour, ce qui donnerait une DJA de 0,06 mg/kg p.c./jour, une valeur proche de celle proposée par Feinchemie^[64].

Il est troublant de constater que certains industriels aient parfois proposé des normes de sécurité plus strictes - et plus scientifiquement justifiables - que le rapporteur. En contraste avec la faible DJA proposée par Feinchemie, Monsanto a pour sa part établi une DJA de 1,75 mg/kg p.c./jour, la plus élevée que toute l'industrie ait suggérée^[64].

6. QUELLE DEVRAIT ETRE LA DJA SELON LES EXPERTS INDEPENDANTS?

Poursuivant son analyse, Antoniou^[64] rapporte deux études de toxicité chez les mammifères montrant que le LOAEL du glyphosate devrait être encore inférieur à celui proposé par Feinchemie :

- Une première étude menée sur des rats, montrant que la formulation Roundup® était un perturbateur endocrinien puissant et provoquait des

perturbations dans le développement de la reproduction en cas d'exposition au cours de la période de la puberté. Les effets indésirables incluant la puberté retardée et la production réduite de testostérone y ont été retrouvés à tous les niveaux de dose avec une relation dose-réponse claire (y compris au LOAEL de 5 mg/kg) ^[111].

- Une seconde étude de 75 jours sur des rats, qui a montré que le Biocarb[®] (une formulation brésilienne à base de glyphosate) a causé d'une manière dose-répondante des dommages jugés irréversibles aux cellules du foie, y compris au LOAEL de 4,87 mg/kg ^[221].

Les deux études citées utilisaient une espèce (rats) et une voie d'exposition (orale) approuvées par les régulateurs de l'UE et de l'industrie. Toutefois, aucune dose en dessous de ces deux LOAEL n'a été testée aux cours de ces expériences, de sorte que l'on ignore le niveau du NOAEL ^[64,111,221]. Antoniou ^[64] juge qu'en dépit d'une valeur effectivement enregistrée, le NOAEL pourrait raisonnablement être considéré comme étant de 2,5 mg/kg p.c./jour. En appliquant l'habituel facteur de sécurité de 100, il en résulterait une DJA scientifiquement défendable de 0,025 mg/kg p.c./jour, soit une dose journalière admissible plus de dix fois inférieure à celle actuellement en vigueur. Les LMRs (limites maximales de résidus autorisés dans les aliments) devraient être revues à la baisse en conséquence ^[64].

Bien sûr, toutes les hypothèses doivent être testées, et même la science indépendante n'a pas encore pu totalement explorer le tableau complet de la toxicité du Roundup[®] et du glyphosate. D'autres études devraient être effectuées en utilisant les connaissances scientifiques les plus complètes et les plus à jour pour déterminer le véritable NOAEL de l'herbicide et la DJA qui en découle. Ces études concernent :

- Une augmentation du nombre d'effets testés.
- L'utilisation de plus faibles doses, qui permettraient la détermination précise du NOAEL.

- L'utilisation d'un plus grand nombre d'animaux, afin d'assurer une puissance statistique suffisante pour détecter de façon fiable les effets de doses réalistes.
- La prise en compte des différentes fenêtres du développement, telle que la puberté.
- L'extension des durées des études pour permettre aux effets à moyen et à long terme d'apparaître, au lieu de sacrifier les animaux testés avant qu'une maladie ne puisse se développer ^[64]. Les animaux de laboratoire de l'industrie sont tués à l'équivalent humain d'environ 60 ans. ^[222].

En outre, la recherche doit être faite pour déterminer les niveaux de présence du glyphosate dans les aliments humains et animaux importés dans l'UE. Enfin, sur la base de données indépendantes provenant des pays d'Amérique du Nord et d'Amérique du Sud, une évaluation devrait être effectuée quant à l'augmentation de l'utilisation du glyphosate et donc de l'exposition, qui devrait se produire si les cultures GM tolérantes à son activité étaient autorisées dans l'Union Européenne ^[64].

CONCLUSION

Le glyphosate, de par son caractère non sélectif et systémique, a su séduire le plus grand nombre d'utilisateurs. Alors que les agriculteurs en ont fait un allié de choix dans bon nombre de leurs pratiques agricoles et que les employés des collectivités ont recours à son utilisation pour l'entretien des espaces verts ou lors de travaux de voirie, le particulier peut de son côté facilement le trouver à sa disposition dans la plupart des jardineries ou supermarchés pour l'entretien de son jardin. Sa facilité d'usage et son efficacité, associées à un son large panel d'utilisateurs et à une toxicité longtemps prétendue faible pour l'Homme et l'environnement ont ainsi fait de lui l'herbicide le plus utilisé au monde. Par delà cet aspect, l'avènement des cultures du génie génétique et des plants tolérants à son activité durant la dernière décennie a fini d'asseoir cette position et contribue désormais à une expansion quasi exponentielle de son utilisation dans les pays en voie de développement. Entres autres conséquences, l'exposition au glyphosate - qu'elle soit de nature directe ou indirecte par le biais de son éventuelle présence sous forme de résidus dans les aliments - est ainsi devenue une source de préoccupation sanitaire majeure et a fait l'objet d'une multitude de travaux ces dernières années.

Son approbation repose à ce jour sur une évaluation toxicologique ne lui dévoilant que peu d'effets chroniques sur la santé humaine mais à propos de laquelle une part de la communauté scientifique - comme pour celle de tous les pesticides de manière plus générale - apporte toutefois quelques réserves et dénonce des exigences susceptibles de conduire à des lacunes dans la connaissance des dangers réels du produit. Celles-ci se manifestent tant au niveau qualitatif vis-à-vis d'études devant répondre à des protocoles bien établis qui brident parfois la recherche, que quantitatif : le soin de sélectionner les documents à présenter ayant jusqu'à très récemment été laissé aux industriels sans véritables restrictions en dépit du risque de conflit d'intérêt inhérent à ce système.

La sécurité d'utilisation annoncée du glyphosate se voit donc de plus en plus souvent controversée par un nombre grandissant d'études lui prêtant des propriétés tératogènes, de multiples effets endocriniens, et soulevant la possibilité d'un lien avec une incidence augmentée de lymphomes non-Hodgkinien et de myélomes multiples chez les personnes exposées. En réaction, certaines collectivités locales ou certaines enseignes commerciales ont décidé de restreindre son utilisation ou sa commercialisation. Bien qu'il reste difficile de se prononcer sur ses réels effets chroniques sur la santé humaine au vu des divergences de conclusions entre les multiples études disponibles, on note une émergence de cas cliniques d'avortements spontanés, de malformations et de cancers dans les régions où le glyphosate est le plus utilisé depuis l'autorisation des cultures tolérantes à son activité et où l'épandage aérien y est pratiqué aux dépens de l'exposition des populations locales. Ces observations tendent à appuyer des conclusions plus nuancées que celles habituellement présentées par les autorités à son sujet et à démontrer que son véritable danger tiendrait plus de sa sur-utilisation et de son usage déraisonné.

En France, le glyphosate est le troisième pesticide le plus souvent retrouvé dans les eaux de surface, et son métabolite l'AMPA, le premier. Les cultures génétiquement modifiées pour être tolérantes à son activité y sont autorisées à l'importation mais pas à la culture. Contrairement aux végétaux traditionnels, cette nouvelle génération de plantes dispose de la particularité de pouvoir accumuler le glyphosate sous forme de résidus dans ses tissus, y compris dans ceux destinés à la consommation humaine ou animale. La DJA réglementaire de 0,3 mg/kg/j reste en adéquation avec le niveau d'exposition supposé du simple consommateur, mais a été remise en cause par un groupe d'experts selon lequel la valeur de 0,025 mg/kg/j serait plus appropriée. Alors que l'apport journalier maximum théorique du consommateur pourrait dépasser de plus de cinq fois ce dernier indice, le véritable risque demeure à ce jour inconnu dans nos assiettes.

A défaut d'une meilleure connaissance des dangers du glyphosate, son utilisation croissante et les conclusions de diverses études soulignent en tout état de cause des motifs de préoccupations de plus en plus grands dont l'avènement des cultures tolérantes à son activité apparaît comme la principale problématique : outre leur capacité à accumuler des résidus susceptibles d'être consommés, ces cultures ont en effet provoqué un profond impact sur la biodiversité et engendré le développement de mauvaises herbes résistantes qui contraignent désormais les agriculteurs à utiliser d'autres produits parfois même plus toxiques que le glyphosate. Le mode d'application herbicide, généralement par voie aérienne se fait par ailleurs au détriment de l'exposition des populations locales. L'incidence des cas de malformations et de cancers en Amérique du Sud depuis leur mise en place témoigne de façon édifiante des dangers présentés par ces cultures d'un nouveau genre et de leurs traitements associés et les rendent à première vue condamnables. La question de leur apport dans nos sociétés modernes laisse toutefois apparaître au vu des enjeux créés une dichotomie éthique, car malgré les problèmes engendrés, tant au niveau sanitaire qu'environnemental, ces cultures permettent également d'approvisionner et d'assurer le développement de pays la pratiquant, certains étant même devenus dépendant de ses revenus. Qu'en penser alors?

BIBLIOGRAPHIE

- [1] TESTUD F., GRILLET J. P. *Produits phytosanitaires : intoxications aiguës et risques professionnels*. Paris : ESKA, 2007. 431 p.
- [2] BELLE R., LE BOUFFANT R., MORALES J., COSSON B., CORMIER P., MULNER-LORILLON O. L'embryon d'oursin, le point de surveillance de l'ADN endommagé de la division cellulaire et les mécanismes à l'origine de la cancérisation. *Journal de la société de biologie*, 2007, vol. 201, n°3, p. 317-327.
- [3] FOURNIER J. *Chimie des pesticides*. Nantes : Cultures et techniques, 1988. 351 p.
- [4] RAPPE A. *Pesticides et santé : les pesticides en balance*. Bruxelles : Association Pharmaceutique Belge, 1992. 384 p.
- [5] Observatoire des Résidus de Pesticides. *Historique* [en ligne]. Disponible sur : < <http://www.observatoire-pesticides.gouv.fr/index.php?pageid=61> > (consulté le 1er novembre 2011)
- [6] TESTUD F., GARNIER R., DELEMOTTE B. *Toxicologie humaine des produits phytosanitaires. Tome I*. Paris : ESKA, 2001. 272 p.
- [7] PROBST épouse VIGNAL C. *A propos de la toxicologie de sept pesticides utilisés en arboriculture*. Thèse de Pharmacie. Université de Limoges, 1993. 110 p.
- [8] MARC J. *Effets toxiques d'herbicides à base de glyphosate sur la régulation du cycle cellulaire et le développement précoce en utilisant l'embryon d'oursin*. Thèse de Biologie. Université de Rennes 1, 2004. 149 p.
- [9] Service-public. *Notice d'information : L'autorisation de mise sur le marché de produits phytopharmaceutiques en France* [en ligne]. Disponible sur : < http://mesdemarches.agriculture.gouv.fr/IMG/pdf/misemarche_info_cle09225f.pdf > (consulté le 26 novembre 2011)
- [10] Ministère de l'Agriculture, de l'Agroalimentaire et de la Forêt. *Tout savoir sur les pesticides et leurs autorisations de mise sur le marché* [en ligne]. Disponible sur : < <http://agriculture.gouv.fr/pesticides> > (consulté le 26 juin 2013)
- [11] Service-public. *Certiphyto : un certificat obligatoire pour les professionnels utilisant des produits phytopharmaceutiques* [en ligne]. Disponible sur : < <http://www.service-public.fr/professionnels-entreprises//professionnels-entreprises/actualites/00915.html> > (consulté le 4 juillet 2013)
- [12] BARDE D. *Etude de faisabilité d'une surveillance épidémiologique de l'exposition aux pesticides des arboriculteurs : l'exemple du captane*. Thèse de Pharmacie. Université de Limoges, 1997. 123 p.
- [13] Institut National de Recherche et de Sécurité - *Étiquetage des substances et préparations chimiques dangereuses* [en ligne]. Disponible sur : < <http://www.inrs.fr/accueil/produits/mediatheque/doc/publications.html?refINRS=DW%2013> > (consulté le 17 novembre 2011)
- [14] Institut National de Recherche et de Sécurité. *Le SGH ou système général harmonisé de classification et d'étiquetage des produits chimiques*. 2009. 3 p.
- [15] LEBRETON R. *SGH : un nouvel étiquetage pour les produits chimiques*. 2 p.
- [16] Union des Industries de la Protection des Plantes. *Rapport d'activité 2010/2011*. UIPP, 2011. 29 p.

- [17] Observatoire des Résidus de Pesticides. *Le marché mondial* [en ligne]. Disponible sur : < <http://www.observatoire-pesticides.gouv.fr/index.php?pageid=379> > (consulté le 25 novembre 2011)
- [18] GATIGNOL C., ETIENNE J. C. *Pesticides et santé*. Paris : Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques, 2010. 262 p.
- [19] MIQUEL G. *La qualité de l'eau et assainissement en France - Annexe 45 : Données statistiques sur les pesticides*. Rapport de l'OPECST n° 2152. Paris : Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques, 2003, p. 128-131.
- [20] Bastamag. *Épandage aérien : ces pesticides venus du ciel* [en ligne]. WEILER N. 25 avril 2013. Disponible sur : < <http://www.bastamag.net/article3054.html> > (consulté le 3 juillet 2013)
- [21] NANDULA V. K. *Glyphosate resistance in crops and weeds : history, development, and management*. Hoboken : John Wiley & Sons, 2010. 397 p.
- [22] WILLIAMS G. M., KROES R., MUNRO I. C. Safety evaluation and risk assessment of the herbicide Roundup and its active ingredient, glyphosate, for Humans. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 2000, vol. 31, n°2, p. 117-165.
- [23] *Roundup jardin* [en ligne]. Disponible sur : < <http://www.roundup-jardin.com> > (consulté le 12 décembre 2011)
- [24] ARCHAMBEAUD M. Le glyphosate est-il le 4^{ème} pilier de l'agriculture de conservation?. *Techniques culturales simplifiées*, 2011, vol. 62, p. 28-30.
- [25] DEGUINE J. P., FERRON P., RUSSELL D. *Protection des cultures : de l'agrochimie à l'agroécologie*. Paris : Quae, 2008. 194 p.
- [26] CHAIGNEAU C. *Toxicité d'un herbicide - le glyphosate - chez l'homme : enquête auprès d'utilisateurs en milieu rural et urbain*. Thèse de Pharmacie. Université de Poitiers, 2011. 65 p.
- [27] BRITISH CROP PROTECTION COUNCIL. *The pesticide manual : incorporating the agrochemicals handbook [a world compendium]*. Farnham : Clive Tomlin, 1994. 1341 p.
- [28] POUSET J. *Agriculture sans herbicides principes et méthodes*. Paris : France Agricole, 2003. 705 p.
- [29] Ministère de l'Agriculture et de l'Agroalimentaire., Organisation Nationale de la Protection des Végétaux. *e-phy : Le catalogue des produits phytopharmaceutiques et de leurs usages des matières fertilisantes et des supports de culture homologués en France* [en ligne]. Disponible sur : < <http://e-phy.agriculture.gouv.fr/> > (consulté le 6 décembre 2011)
- [30] DESCHOMETS G. Les adjuvants du glyphosate. *Phytoma, la défense des végétaux*, 2001, vol. 541, p. 14-16.
- [31] DE RUITER H. Developments in adjuvant use for agrochemicals. *Mededelingen (Rijksuniversiteit Te Gent. Fakulteit Van De Landbouwkundige En Toegepaste Biologische Wetenschappen)*, 2002, vol. 67, n°2, p. 19-25.
- [32] Agritox. *Fiche d'information substance active phytopharmaceutique / Glyphosate* [en ligne]. Disponible sur : < <http://www.dive.afssa.fr/agritox/php/sa.php?sa=91#debut> > (consulté le 11 mars 2012)
- [33] Pesticide Properties Database. *Glyphosate* [en ligne]. Disponible sur : < <http://sitem.herts.ac.uk/aeru/footprint/fr/Reports/373.htm#1> > (consulté le 11 mars 2012)
- [34] Institut National de Recherche et de Sécurité. *Fiche toxicologique glyphosate : FT 273*, Edition 2009 [En ligne]. Disponible sur : < <http://www.inrs.fr/accueil/produits/bdd/doc/fichetox.html?refINRS=FT%20273> > (consulté le 14 décembre 2011)
- [35] GAUVRIT C. *Efficacité et sélectivité des herbicides*. Paris : Quae, 1996. 172 p.

- [36] SCALLA R. *Devenir des herbicides et modifications métaboliques dans les plantes transgéniques*. In : *Evaluation du risque toxicologique des OGM*. Paris : Commission du génie biomoléculaire, 2002, p. 66-77.
- [37] ROBERTS T. R. *Metabolic pathways of agrochemicals. Part 1, Herbicides and plant growth regulators*. Londres : Royal Society of Chemistry, 1998. 874 p.
- [38] AL RAJAB A. J. *Impact sur l'environnement d'un herbicide non sélectif, le glyphosate : approche modélisée en conditions contrôlées et naturelles*. Thèse de doctorat en sciences agronomiques. Université de Nancy, 2007. 148 p.
- [39] Pesticide Properties Database. *Aminomethylphosphonic acid* [en ligne]. Disponible sur : < <http://sitem.herts.ac.uk/aeru/footprint/fr/Reports/842.htm> > (consulté le 13 mars 2012)
- [40] Maison de la Consommation et de l'Environnement, Eau Et Rivières De Bretagne, UFC Que Choisir. *6 ans après les premières plaintes, Roundup en procès pour publicité mensongère*. 2006. 2 p.
- [41] SMURFIT-STONE, CERFO. *Documentation relative à l'étude d'impact déposée au ministre de l'Environnement. Tab. 41 - Synthèse de la description des phytocides pertinents* [en ligne]. Québec : Bureau d'audiences publiques sur l'environnement, 2005, p.187-191. Disponible sur : < http://www.bape.gouv.qc.ca/sections/mandats/phytocide/documents/PR3-1_tab41.pdf > (consulté le 14 mars 2012)
- [42] COUTURE G., LEGRIS J., LANGEVIN R. *Evaluation des impacts du glyphosate utilisé dans le milieu forestier*. Québec : Ministère des Ressources naturelles, Direction de l'environnement forestier, Service du suivi environnemental, 1995. 199 p.
- [43] MORIN O. *Séquelles sociales et écologiques du soja transgénique en Argentine*. Essai présenté au Département de biologie en vue de l'obtention du grade de maître en écologie internationale. Sherbrooke : Faculté des sciences, 2009. 82 p.
- [44] Union des Industries de la Protection des Plantes. *Bonnes pratiques d'utilisation des spécialités à base de glyphosate en zones agricoles*. UIPP, 2009. 8 p.
- [45] RIWA-MAAS/MEUSE. *Glyphosate et AMPA dans le district hydrographique de la Meuse : résultats de la campagne de prélèvement et d'analyses effectuée en 2008*. RIWA Maas/Meuse. 2009. 3 p.
- [46] PHYTEAU JAURON. Spécial glyphosate. *Le bulletin agri-environnemental du Jauron*, 2005, bulletin n°12, 4 p.
- [47] Comité d'Orientation et de Prospective Scientifique de l'Observatoire des Résidus de Pesticides (ORP). *Exposition de la population générale aux résidus de pesticides en France*. ANSES, 2010. 365 p.
- [48] TREGOUET B., NIRASCOU F. Les pesticides dans les eaux - données 2003 et 2004. *Les dossier Ifen*, 2006, n°5, 40 p.
- [49] Fédération Régionale de Défense contre les Organismes Nuisibles. *Le réseau de surveillance du glyphosate dans les eaux du Greppes - Synthèse des résultats 2006*. St. Jean-de-Braye : FREDON Centre, 2007. 16 p.
- [50] MARET J. *Homologation du Roundup® : Monsanto et les pouvoirs publics pourraient avoir à s'expliquer* [en ligne]. 10 janvier 2010. Disponible sur : < <http://www.jacquesmaret.net/revue-presse/homologation-du-roundup-monsanto-et-les-pouvoirs-publics-pourraient-avoir-a-s-expliquer> > (consulté le 24 mars 2012)
- [51] Enviro2B. *L'eau du robinet polluée par un pesticide encore très peu traité* [en ligne]. Disponible sur : < <http://www.enviro2b.com/2010/05/03/leau-du-robinet-polluee-par-un-pesticide-encore-tres-peu-traite/> > (consulté le 3 janvier 2012)
- [52] RILEY P., COTTER J., CONTIERO M., WATTS M. *Herbicide tolerance and GM crops : Why the world should be ready to Round Up glyphosate*. Greenpeace. 2011, 44 p.

- [53] CHANG F., SIMCIK M. F., CAPEL P. D. Occurrence and fate of the herbicide glyphosate and its degradate aminomethylphosphonic acid in the atmosphere. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 2011, vol. 30, n°3, p. 548-555.
- [54] ANDERSON A. M., HUMPHRIES D., BYRTUS G. *Glyphosate residues in Alberta's atmospheric deposition, soils and surface waters*. Alberta : Water Research Users Group, 2005. 51 p.
- [55] PROUVOST H., DECLERCQ C. *Exposition de la population aux pesticides dans la région Nord-Pas-de-Calais : apports du programme PHYTO AIR*. Lille : Observatoire Régional de la Santé Nord Pas-de-Calais, 2005. 78 p.
- [56] HEWITT A. J., SOLOMON K. R., MARSHALL E. J. P. Spray droplet size, drift potential, and risks to nontarget organisms from aerially applied glyphosate for coca control in Colombia. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 2009, vol. 72, n°15-16, p. 921-929.
- [57] COX C. Herbicide factsheet : Glyphosate, Part 1 : Toxicology. *Journal of Pesticide Reform*, 1995, vol. 15, n° 3, p. 14-20.
- [58] MADDY K. T., EDMISTON S., RICHMOND D. Illness, injuries, and deaths from pesticide exposures in California 1949-1988. *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology*, 1990, vol. 114, p. 57-123.
- [59] PELFRENE A. Glyphosate : toxicologie et évaluation du risque pour l'homme. *Environnement, Risques & Santé*, 2003, vol. 2, n°6, p. 323-334.
- [60] Agence Nationale de Sécurité Sanitaire, de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail. *Exposition de la population générale aux pesticides* [en ligne]. Disponible sur : < <http://www.afsset.fr/index.php?pageid=2770&parentid=424> > (consulté le 25 mars 2012)
- [61] ANTONIOU M., BRACK P., CARRASCO A. E, FAGAN J., HABIB M., KAGEYAMA P., LEIFERT C., ONOFRE NODARI R., PENGUE W. *Le soja OGM. Durable? Responsable?*. GLS Bank, ARGE Gentechnik-frei, 2010. 36 p.
- [62] HOLLAND N., ROBINSON C., HARBINSON R. *Conflicts on the menu : a decade of industry influence at the European Food Safety Authority (EFSA)*. Earth Open Source, 2012. 48 p.
- [63] MCQUEEN H., CALLAN A. C., HINWOOD A. L. Estimating maternal and prenatal exposure to glyphosate in the community setting. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 2012, vol. 215, n°6, p. 570-576.
- [64] ANTONIOU M., HABIB M., HOWARD C., JENNINGS R., LEIFERT C., ONOFRE NODARI R., ROBINSON C., FAGAN J. *Roundup and birth defects : is the public being kept in the dark?*. Earth Open Source, 2011. 52 p.
- [65] ARIS A., LEBLANC S. Maternal and fetal exposure to pesticides associated to genetically modified foods in Eastern Townships of Quebec, Canada. *Reproductive Toxicology*, 2011, vol. 31, n°4, p. 528-533.
- [66] Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments. *Avis dossier Roundup Energy AMM n°2000341, Roundup 680 AMM n°2000352*. Maisons-Alfort : AFSSA, 16 avril 2007. 17 p.
- [67] Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments. *Avis dossier Roundup Extra AMM n°2030277, Roundup Turbovert AMM n°2020294, Roundup Extra DT AMM n°2030275, Roundup Turbovert DT AMM n°2020339*. Maisons-Alfort : AFSSA, 16 avril 2007. 12 p.
- [68] ACQUAVELLA J. F., ALEXANDER B. H., MANDEL J. S., GUSTIN C., BAKER B., CHAPMAN P., BLEEKE M. Glyphosate biomonitoring for farmers and their families : results from the farm family exposure study. *Environmental Health Perspectives*, 2003, vol. 112, p. 321-326.
- [69] CURWIN B. D., HEIN M. J., SANDERSON W. T., STRILEY C., HEEDERIK D., KROMHOUT H., REYNOLDS S. J., ALAVANJA M. C. Urinary pesticide concentrations among children, mothers and fathers living in farm and non-farm households in Iowa. *Annals of Occupational Hygiene*, 2007, vol. 51, n°1, p. 53-65.

- [70] MESNAGE R., MOESCH C., LE GRAND R., LAUTHIER G., DE VENDOMOIS J. S., GRESS S., SERALINI G. E. Glyphosate exposure in a farmer's family. *Journal of Environmental Protection*, 2012, vol. 3, n°9, p. 1001-1003.
- [71] DURKIN P.R. *Glyphosate : human health and ecological risk assessment, final report*. Syracuse Environmental Research Associates, 2011, 336 p.
- [72] Centre de Toxicologie du Québec. *Evaluation de risques à la santé humaine attribuables à l'utilisation de phytocides en milieu forestier. Chap. 4* [en ligne]. Etude préparée pour le ministère des ressources naturelles du Québec. Québec : Bureau d'Audiences Publiques sur l'Environnement, 1994, p.91-133. Disponible sur : < http://www.bape.gouv.qc.ca/sections/mandats/phytocide/documents/DB10_chap_4.pdf > (consulté le 4 mai 2012)
- [73] BREWSTER D. W., WARREN J., HOPKINS II W. E. Metabolism of glyphosate in Sprague-Dawley rats : tissue distribution, identification, and quantitation of glyphosate-derived materials following a single oral dose. *Fundamental and Applied Toxicology*, 1991, vol. 17, n°1, p. 43-51.
- [74] Centre de Toxicologie du Québec. *Evaluation de risques à la santé humaine attribuables à l'utilisation de phytocides en milieu forestier. Chap. 2* [en ligne]. Etude préparée pour le ministère des ressources naturelles du Québec. Québec : Bureau d'Audiences Publiques sur l'Environnement, 1994, p.3-44. Disponible sur : < http://www.bape.gouv.qc.ca/sections/mandats/phytocide/documents/DB10_chap_2.pdf > (consulté le 26 avril 2012)
- [75] VASILUK L., PINTO L. J., MOORE M. M. Oral bioavailability of glyphosate : studies using two intestinal cell lines. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 2005, vol. 24, n°1, p. 153-160.
- [76] WESTER R. C., QUAN D., MAIBACH H. I. In vitro percutaneous absorption of model compounds glyphosate and malathion from cotton fabric into and through human skin. *Food and Chemical Toxicology*, 1996, vol. 34, n°8, p. 731-735.
- [77] BRONAUGH R. L., MAIBACH H. I. *Topical absorption of dermatological products*. New York : Marcel Dekker, 2002. 516 p.
- [78] ANADON A., MARTINEZ-LARRANAGA M. R., MARTINEZ M. A., CASTELLANO V. J., MARTINEZ M., MARTIN M. T., NOZAL M. J., BERNAL J. L. Toxicokinetics of glyphosate and its metabolite aminomethyl phosphonic acid in rats. *Toxicology Letters*, 2009, vol. 190, n°1, p. 91-95.
- [79] WATTS M. *PAN AP Monograph on glyphosate*. Penang : Pesticide Action Network Asia & the Pacific, 2009. 50 p.
- [80] Holisticmed. *Aspartame and manufacturer-funded scientific reviews* [en ligne]. Disponible sur : < <http://www.holisticmed.com/aspartame/burdock/> > (consulté le 12 juillet 2013)
- [81] FLOMENBAUM N. E., GOLDFRANK L. R., HOFFMAN R. S., HOWLAND M. A., LEWIN N. A., NELSON L. S. *Goldfrank's toxicologic emergencies, Eighth Edition*. New York : McGraw-Hill, 2006. 2014 p.
- [82] LEE H., CHEN K., CHI C., HUANG J., TSAI L. Clinical presentations and prognostic factors of a glyphosate - surfactant herbicide intoxication : a review of 131 cases. *Academic Emergency Medicine*, 2000, vol.7, n°8, p. 906-910.
- [83] ROBERTS D. M., BUCKLEY N. A., MOHAMED F., EDDLESTON M., GOLDSTEIN D. A., MEHRSHEIKH A., BLEEKE M. S., DAWSON A. H. A prospective observational study of the clinical toxicology of glyphosate-containing herbicides in adults with acute self-poisoning. *Clinical Toxicology*, 2010, vol. 48, n°2, p. 129-136.

- [84] ZOUAOUI K., DULAURENT S., GAULIER J. M., MOESCH C., LACHATRE G. Determination of glyphosate and AMPA in blood and urine from humans : about 13 cases of acute intoxication. *Forensic Science International*, 2013, vol. 226, n°1, p. 23-25.
- [85] CHATAIGNER D. *Herbicides*. Diplôme Inter-Universitaire de Toxicologie Médicale. Université de Paris-Est Créteil, 2011-2012.
- [86] SUZUKI O., WATANABE K. *Drugs and poisons in Humans : A handbook of practical analysis*. Berlin : Springer, 2005. 698 p.
- [87] TALBOT A. R., SHIAW M. H., HUANG J. S., YANG S. F., GOO T. S., WANG S. H., CHEN C. L., SANFORD T. R. Acute poisoning with a glyphosate-surfactant herbicide (Roundup) : a review of 93 cases. *Human & Experimental Toxicology*, 1991, vol. 10, n°1, p. 1-8.
- [88] SAWADA Y., NAGAI Y., UEYAMA M., YAMAMOTO I. Probable toxicity of surface-active agent in commercial herbicide containing glyphosate. *Lancet*, 1988, vol. 8580, n°1, p. 299.
- [89] TAI T., YAMASHITA M., WAKIMORI H. Hemodynamic effects of Roundup, glyphosate and surfactant in dogs. *Japanese Journal of Toxicology*, 1990, vol. 3, p. 63-68.
- [90] ONIL S. *Risques liés à l'utilisation du Roundup pour le contrôle des plantations de cocaïne en Colombie*. Québec : Direction de la toxicologie humaine, Institut national de santé publique du Québec, 2001. 19 p.
- [91] MARTINEZ T. T., BROWN K. Oral and pulmonary toxicology of the surfactant used in Roundup herbicide. *Proceedings of the Western Pharmacology Society*, 1991, vol. 34, p. 43-46.
- [92] RICHARD S., MOSLEMI S., SIPAHUTAR H., BENACHOUR N., SERALINI G. E. Differential effects of glyphosate and Roundup on human placental cells and aromatase. *Environmental Health Perspectives*, 2005, vol. 113, p. 716-720.
- [93] European Commission. *Review report for the active substance glyphosate (Finalised in the standing Committee on Plant Health at its meeting on 29 June 2001 in view of the inclusion of glyphosate in Annex I of Directive 91/414/EEC)*. European Commission : Health & Consumer Protection Directorate General, 2002. 56 p.
- [94] SENA E. S., VAN DER WORP H. B., BATH P. M. W., HOWELLS D. W., MACLEOD M. R. Publication bias in reports of animal stroke studies leads to major overstatement of efficacy. *Public Library of Science, Biology*, 2010, vol.8, n°3.
- [95] MICHAELS D. *Doubt is their product : how industry's assault on science threatens your health*. Oxford : Edition Oxford University Press, 2008. 386 p.
- [96] DICKERSIN K. *Publication bias : recognizing the problem, understanding its origins and scope, and preventing harm*. In : *Publication bias in meta-analysis : assessment and adjustments*. Chichester : John Wiley & Sons, 2006. p. 9-33.
- [97] Organisation for Economic Co-operation and Development. *The Role of OECD in preparing international standards and monitoring compliance in the area of chemicals management* [en ligne]. Disponible sur : <http://www.oecd.org/env/chemicalsafetyandbiosafety/theroleofocedinpreparinginternationalstandardsandmonitoringcomplianceintheareaofchemicalsmanagement.htm> > (consulté le 3 janvier 2013)
- [98] Organisation for Economic Co-operation and Development. *OECD Guidance for industry data submissions on plant protection products and their active substances (Dossier Guidance)* [en ligne]. Disponible sur : <http://www.oecd.org/chemicalsafety/agriculturalpesticidesandbiocides/34870180.pdf> > (consulté le 3 janvier 2013)
- [99] NOVAK R. A. The long arm of the lab laws. *The Quality Assurance Journal*, 2002, vol. 6, n°2, p.87-89.

- [100] MYERS J. P., VOM SAAL F. S. Why public health agencies cannot depend on good laboratory practices as a criterion for selecting data : the case of bisphenol A. *Environmental Health Perspectives*, 2009, vol. 117, n°3, p. 309-315.
- [101] TWEEDALE A. C. Uses of “good laboratory practices” by regulated industry and agencies, and the safety of bisphenol A. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 2011, vol. 65, n°6, p. 475-476.
- [102] SHEEHAN D. M. No-threshold dose-response curves for nongenotoxic chemicals : findings and applications for risk assessment. *Environmental Research*, 2006, vol. 100, n°1, p. 93-99.
- [103] Environmental Protection Agency. Final list of initial pesticide active ingredients and pesticide inert ingredients to be screened under the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act. *Federal register*, 2009, vol. 74, n°71, p. 17579-17585.
- [104] PAGANELLI A., GNAZZO V., ACOSTA H., LOPEZ S. L., CARRASCO A. E. Glyphosate-based herbicides produce teratogenic effects on vertebrates by impairing retinoic acid signaling. *Chemical Research in Toxicology*, 2010, vol. 23, p. 1586-1595.
- [105] Europa. *Mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques* [en ligne]. Disponible sur : < http://europa.eu/legislation_summaries/food_safety/plant_health_checks/sa0016_fr.htm > (consulté le 3 janvier 2013)
- [106] European Food Safety Authority. Guidance of EFSA - DRAFT : Submission of scientific peer-reviewed open literature for the approval of pesticide active substances under Regulation (EC) No 1107/2009. *EFSA Journal*, 2011 vol. 9, n°2, 49 p.
- [107] KLIMISCH H. J., ANDREA M., TILLMANN U. A systematic approach for evaluating the quality of experimental toxicological and ecotoxicological data. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 1997, vol. 25, n°1, p. 1-5.
- [108] MONEY C. D., TOMENSON J. A., PENMAN M. G., BOOGAARD P. J., JEFFREY LEWIS R. A systematic approach for evaluating and scoring human data. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 2013, vol. 66, n°2, p. 241-247.
- [109] YOUSEF M. I., SALEM M. H., IBRAHIM H. Z., HELMI S., SEEHY M. A., BERTHEUSSEN K. Toxic effects of carbofuran and glyphosate on semen characteristics in rabbits. *Journal of Environmental Science and Health, Part B*, 1995, vol. 30, n°4, 513-534.
- [110] DALLEGRAVE E., MANTESE F. D., OLIVEIRA R. T., ANDRADE A. J. M., DALSENTER P. R., LANGELOH A. Pre- and postnatal toxicity of the commercial glyphosate formulation in Wistar rats. *Archives of Toxicology*, 2007, vol. 81, n°9, p. 665-673.
- [111] ROMANO R. M., ROMANO M. A., BERNARDI M. M., FURTADO P. V., OLIVEIRA C. A. Prepubertal exposure to commercial formulation of the herbicide glyphosate alters testosterone levels and testicular morphology. *Archives of Toxicology*, 2009, vol. 84, n°4, p. 309-317.
- [112] ROMANO M. A., ROMANO R. M., SANTOS L. D., WISNIEWSKI P., CAMPOS D. A., DE SOUZA P. B., VIAU P., BERNARDI M. M., NUNES M. T., DE OLIVEIRA C. A. Glyphosate impairs male offspring reproductive development by disrupting gonadotropin expression. *Archives of Toxicology*, 2012, vol. 86, n°4, p. 663-673.
- [113] BENACHOUR N., SIPAHUTAR H., MOSLEMI S., GASNIER C., TRAVERT C., SERALINI G. E. Time- and dose-dependent effects of Roundup on human embryonic and placental cells. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 2007, vol. 53, n°1, p.126-133.
- [114] GASNIER C., DUMONT C., BENACHOUR N., CLAIR E., CHAGNON M. C., SERALINI G. E. Glyphosate-based herbicides are toxic and endocrine disruptors in human cell lines. *Toxicology*, 2009, vol. 262, n°3, p. 184-191.

- [115] HOKANSON R., FUDGE R., CHOWDHARY R., BUSBEE D. Alteration of estrogen-regulated gene expression in human cells induced by the agricultural and horticultural herbicide glyphosate. *Human & Experimental Toxicology*, 2007, vol. 26, n°9, p. 747-752.
- [116] PETIT F., LE GOFF P., CRAVEDI J. P., VALOTAIRE Y., PAKDEL F. Two complementary bioassays for screening the estrogenic potency of xenobiotics : recombinant yeast for trout estrogen receptor and trout hepatocyte cultures. *Journal of Molecular Endocrinology*, 1997, vol. 19, n°3, p. 321-335.
- [117] LIN N., GARRY V. F. In vitro studies of cellular and molecular developmental toxicity of adjuvants, herbicides, and fungicides commonly used in Red River Valley, Minnesota. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 2000, vol. 60, n°6, p. 423-439.
- [118] WALSH L. P., MCCORMICK C., MARTIN C., STOCCO D. M. Roundup inhibits steroidogenesis by disrupting steroidogenic acute regulatory (StAR) protein expression. *Environmental Health Perspectives*, 2000, vol. 108, n°8, p. 769.
- [119] LEVINE S.L., FARMER D.R., HEYDENS W.F., HAN Z., WALL C., PAPADOPOULOS V. *Non-specific alteration of steroidogenesis in vitro by supra-physiological levels of surfactant* [en ligne]. Society of Environmental Toxicology and Chemistry : 22nd Annual Meeting Abstracts, 2003. Disponible sur : < <http://abstracts.co.allenpress.com/pweb/setac2003/document/30952> > (consulté le 7 mars 2013)
- [120] FORGACS A. L., DING Q., JAREMBA R. G., HUHTANIEMI I. T., RAHMAN N. A., ZACHAREWSKI T. R. BLTK1 murine Leydig cells : a novel steroidogenic model for evaluating the effects of reproductive and developmental toxicants. *Toxicological Sciences*, 2012, vol. 127, n°2, p. 391-402.
- [121] DARUICH J., ZIRULNIK F., SOFIA GIMENEZ M. Effect of the herbicide glyphosate on enzymatic activity in pregnant rats and their fetuses. *Environmental Research*, 2001, vol. 85, n°3, p. 226-231.
- [122] MOSE T., KJAERSTAD M. B., MATHIESEN L., NIELSEN J. B., EDELFORS S., KNUDSEN L. E. Placental passage of benzoic acid, caffeine, and glyphosate in an ex vivo human perfusion system. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 2008, vol. 71, n°15, p. 984,991.
- [123] AXELRAD J. C., HOWARD C. V., MCLEAN W. G. The effects of acute pesticide exposure on neuroblastoma cells chronically exposed to diazinon. *Toxicology*, 2003, vol. 185, n°1-2, p. 67-78.
- [124] SALTMIRAS D., BUS J. S., SPANOGLA T., HAUSWIRTH J., TOBIA A., HILL S. Letter to the editor regarding the article by Paganelli et al. *Chemical Research in Toxicology*, 2011, vol. 24, n°5, p. 607-608.
- [125] LAJMANOVICH R. C., SANDOVAL M. T., PELTZER P. M. Induction of mortality and malformation in *Scinax nasicus* tadpoles exposed to glyphosate formulations. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 2003, vol. 70, n°3, p. 612-618.
- [126] DALLEGRAVE E., MANTESE F. D. G., COELHO R. S., PEREIRA J. D., DALSENTER P. R., LANGELOH A. The teratogenic potential of the herbicide glyphosate-Roundup® in Wistar rats. *Toxicology Letters*, 2003, vol. 142, n°1-2, p. 45-52.
- [127] SAVITZ D. A., ARBUCKLE T., KACZOR D., CURTIS K. M. Male pesticide exposure and pregnancy outcome. *American Journal of Epidemiology*, 1997, vol. 146, n°12, p. 1025-1036.
- [128] ARBUCKLE T. E., LIN Z., MERY L. S. An exploratory analysis of the effect of pesticide exposure on the risk of spontaneous abortion in an Ontario farm population. *Environmental Health Perspectives*, 2001, vol. 109, n°8, p. 851.

- [129] WATTS M. *PAN AP Monograph on glyphosate : Addendum 2012*. Penang : Pesticide Action Network Asia & the Pacific, 2012. 12 p.
- [130] CURTIS K. M., SAVITZ D. A., WEINBERG C. R., ARBUCKLE T. E. The effect of pesticide exposure on time to pregnancy. *Epidemiology*, 1999, vol. 10, n°2, p. 112-117.
- [131] SANIN L. H., CARRASQUILLA G., SOLOMON K. R., COLE D. C., MARSHALL E. J. P. Regional differences in time to pregnancy among fertile women from five Colombian regions with different use of glyphosate. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 2009, vol. 72, n°15-16, p. 949-960.
- [132] GARRY V. F., HARKINS M. E., ERICKSON L. L., LONG-SIMPSON L. K., HOLLAND S. E., BURROUGHS B. L. Birth defects, season of conception, and sex of children born to pesticide applicators living in the Red River Valley of Minnesota, USA. *Environmental Health Perspectives*, 2002, vol. 110, n°3, p. 441-449.
- [133] GRATALOUP S. *Alerte sur le risque de malformations liées aux désherbants à base de glyphosate, cas de mon fils de 2 ans et demi* [en ligne]. Courrier adressé à Nicolas Sarkozy. 12 novembre 2009. 3p. Disponible sur : < <http://www.theo.sg/courrier-sarkozy-malformations-desherbants.pdf> > (consulté le 23 avril 2013)
- [134] HARDELL L., ERIKSSON M. A case-control study of non-Hodgkin lymphoma and exposure to pesticides. *Cancer*, 1999, vol. 85, n°6, p. 1353-1360.
- [135] SERALINI G. E., CLAIR E., MESNAGE R., GRESS S., DEFARGE N., MALATESTA M., HENNEQUIN D., DE VENDOMOIS J. S. Long term toxicity of a Roundup herbicide and a Roundup-tolerant genetically modified maize. *Food and Chemical Toxicology*, 2012, vol. 50, n°11, p. 4221-4231.
- [136] GEORGE J., PRASAD S., MAHMOOD Z., SHUKLA Y. Studies on glyphosate-induced carcinogenicity in mouse skin : a proteomic approach. *Journal of Proteomics*, 2010, vol. 73, n°5, p.951-964.
- [137] LIOI M. B., SCARFI M. R., SANTORO A., BARBIERI R., ZENI O., SALVEMINI F., DI BERARDINO D., URSINI M. V. Cytogenetic damage and induction of pro-oxidant state in human lymphocytes exposed in vitro to glyphosate, vinclozolin, atrazine, and DPX-E9636. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 1998, vol. 32, n°1, p. 39-46.
- [138] MONROY C. M., CORTES A. C., SICARD D. M., DE RESTREPO H. G. [Cytotoxicity and genotoxicity of human cells exposed in vitro to glyphosate]. *Biomedica*, 2005, vol. 25, n°3, p. 335-345.
- [139] MANAS F., PERALTA L., RAVIOLO J., GARCIA OVANDO H., WEYERS A., UGNIA L., CID M. G., LARRIPA I., GORLA N. Genotoxicity of glyphosate assessed by the comet assay and cytogenetic tests. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 2009, vol. 28, n°1, p. 37-41.
- [140] BOLOGNESI C., BONATTI S., DEGAN P., GALLERANI E., PELUSO M., RABBONI R., ROGGIERI P., ABBONDANDOLO A. Genotoxic activity of glyphosate and its technical formulation Roundup. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 1997, vol. 45, n°5, p. 1957-1962.
- [141] KOLLER V. J., FURHACKER M., NERSESYAN A., MISIK M., EISENBAUER M., KNASMUELLER S. Cytotoxic and DNA-damaging properties of glyphosate and Roundup in human-derived buccal epithelial cells. *Archives of Toxicology*, 2012, vol. 86, n°5, p. 805-813.
- [142] VIGFUSSON N. V., VYSE E. R. The effect of the pesticides, Dexon, Captan and Roundup, on sister-chromatid exchanges in human lymphocytes in vitro. *Mutation Research*, 1980, vol. 79, n°1, p. 53-57.

- [143] MANAS F., PERALTA L., RAVIOLO J., GARCIA OVANDO H., WEYERS A., UGNIA L., GONZALEZ CID M., LARRIPA I., GORLA N. Genotoxicity of AMPA, the environmental metabolite of glyphosate, assessed by the comet assay and cytogenetic tests. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2009, vol. 72, n°3, p.834-837.
- [144] PRASAD S., SRIVASTAVA S., SINGH M., SHUKLA Y. Clastogenic effects of glyphosate in bone marrow cells of swiss albino mice. *Journal of Toxicology*, 2009, ref. 308985, 6 p.
- [145] LIOI M. B., SCARFI M. R., SANTORO A., BARBIERI R., ZENI O., DI BERARDINO D., URSINI M. V. Genotoxicity and oxidative stress induced by pesticide exposure in bovine lymphocyte cultures in vitro. *Mutation Research*, 1998, vol. 403, n°1-2, p. 13-20.
- [146] SIVIKOVA K., DIANOVSKY J. Cytogenetic effect of technical glyphosate on cultivated bovine peripheral lymphocytes. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 2006, vol. 209, n°1, p. 15-20.
- [147] KAYA B., CREUS A., YANIKOGLU A., CABRE O., MARCOS R. Use of the *Drosophila* wing spot test in the genotoxicity testing of different herbicides. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 2000, vol. 36, n°1, p. 40-46.
- [148] PELUSO M., MUNNIA A., BOLOGNESI C., PARODI S. 32P-postlabeling detection of DNA adducts in mice treated with the herbicide Roundup. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 1998, vol. 31, n°1, p.55-59.
- [149] POLETTA G. L., LARRIERA A., KLEINSORGE E., MUDRY M. D. Genotoxicity of the herbicide formulation Roundup (glyphosate) in broad-snouted caiman (*Caiman latirostris*) evidenced by the comet assay and the micronucleus test. *Mutation Research*, 2009, vol. 672, n°2, p. 95-102.
- [150] CAVALCANTE D. G. S. M., MARTINEZ C. B. R., SOFIA S. H. Genotoxic effects of Roundup on the fish *Prochilodus lineatus*. *Mutation Research*, 2008, vol. 655, n°1-2, p.41-46.
- [151] GRISOLIA C. K. A comparison between mouse and fish micronucleus test using cyclophosphamide, mitomycin C and various pesticides. *Mutation Research*, 2002, vol. 518, n°2, p. 145-150.
- [152] CAVAS T., KONEN S. Detection of cytogenetic and DNA damage in peripheral erythrocytes of goldfish (*Carassius auratus*) exposed to a glyphosate formulation using the micronucleus test and the comet assay. *Mutagenesis*, 2007, vol. 22, n°4, p. 263-268.
- [153] CLEMENTS C., RALPH S., PETRAS M. Genotoxicity of select herbicides in *Rana catesbeiana* tadpoles using the alkaline single-cell gel DNA electrophoresis (comet) assay. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 1997, vol. 29, n°3, p. 277-288.
- [154] KALE P. G., PETTY B. T. Jr, WALKER S., FORD J. B., DEHKORDI N., TARASIA S., TASIE B. O., KALE R., SOHNI Y. R. Mutagenicity testing of nine herbicides and pesticides currently used in agriculture. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 1995, vol. 25, n°2, p. 148-153.
- [155] RANK J., JENSEN A. G., SKOV B., PEDERSEN L. H., JENSEN K. Genotoxicity testing of the herbicide Roundup and its active ingredient glyphosate isopropylamine using the mouse bone marrow micronucleus test, Salmonella mutagenicity test, and *Allium* anaphase-telophase test. *Mutation Research / Genetic Toxicology*, 1993, vol. 300, n°1, p. 29-36.
- [156] MARC J., MULNER-LORILLON O., BOULBEN S., HUREAU D., DURAND G., BELLE R. Pesticide Roundup provokes cell division dysfunction at the level of CDK1/cyclin B activation. *Chemical Research in Toxicology*, 2002, vol. 15, p. 326-331.
- [157] MARC J., MULNER-LORILLON O., DURAND G., BELLE R. Embryonic cell cycle for risk assessment of pesticides at the molecular level. *Environmental Chemistry Letters*, 2003, vol. 1, n°1, p.8-12.

- [158] MARC J., MULNER-LORILLON O., BELLE R. Glyphosate-based pesticides affect cell cycle regulation. *Biology of the Cell*, 2004, vol. 96, n°3, p. 245-249.
- [159] MARC J., BELLE R., MORALES J., CORMIER P., MULNER-LORILLON O. Formulated glyphosate activates the DNA-response checkpoint of the cell cycle leading to the prevention of G2/M transition. *Toxicological Sciences*, 2004, vol. 82, n°2, p. 436-442.
- [160] MARC J., LE BRETON M., CORMIER P., MORALES J., BELLE R., MULNER-LORILLON O. A glyphosate-based pesticide impinges on transcription. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2005, vol. 203, n°1, p. 1-8.
- [161] PAZ-Y-MINO C., SANCHEZ M. E., AREVALO M., MUNOZ M. J., WITTE T., DE-LA-CARRERA G. O., LEONE P. E. Evaluation of DNA damage in an Ecuadorian population exposed to glyphosate. *Genetics and Molecular Biology*, 2007, vol. 30, n°2, p. 456-460.
- [162] PAZ-Y-MINO C., MUNOZ M. J., MALDONADO A., VALLADARES C., CUMBAL N., HERRERA C., ROBLES P., SANCHEZ M. E., LOPEZ-CORTES A. Baseline determination in social, health, and genetic areas in communities affected by glyphosate aerial spraying on the northeastern Ecuadorian border. *Reviews on Environmental Health*, 2011, vol. 26, n°1, p. 45-51.
- [163] BOLOGNESI C., CARRASQUILLA G., VOLPI S., SOLOMON K. R., MARSHALL E. J. P. Biomonitoring of genotoxic risk in agricultural workers from five colombian regions : association to occupational exposure to glyphosate. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 2009, vol. 72, n°15-16, p. 986-997.
- [164] NORDSTROM M., HARDELL L., MAGNUSON A., HAGBERG H., RASK-ANDERSEN A. Occupational exposures, animal exposure and smoking as risk factors for hairy cell leukaemia evaluated in a case-control study. *British Journal of Cancer*, 1998, vol. 77, n°11, p. 2048-2052.
- [165] MARIN MUNICIPAL WATER DISTRICT VEGETATION MANAGEMENT PLAN. Chapter 3 - Glyphosate. In : *Herbicide risk assessment*. DRAFT 8/27/08. p. 3.1-3.96.
- [166] HARDELL L., ERIKSSON M., NORDSTROM M. Exposure to pesticides as risk factor for non-Hodgkin's lymphoma and hairy cell leukemia : pooled analysis of two Swedish case-control studies. *Leukemia & Lymphoma*, 2002, vol. 43, n°5, p. 1043-1049.
- [167] ERIKSSON M., HARDELL L., CARLBERG M., AKERMAN M. Pesticide exposure as risk factor for non-Hodgkin lymphoma including histopathological subgroup analysis. *International Journal of Cancer*, 2008, vol. 123, n°7, p. 1657-1663.
- [168] MCDUFFIE H. H., PAHWA P., MCLAUGHLIN J. R., SPINELLI J. J., FINCHAM S., DOSMAN J. A., ROBSON D., SKINNIDER L. F., CHOI N. W. Non-Hodgkin's lymphoma and specific pesticide exposures in men : cross-Canada study of pesticides and health. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 2001, vol. 10, n°11, p. 1155-1163.
- [169] DE ROOS A. J., ZAHM S., CANTOR K., WEISENBURGER D., HOLMES F., BURMEISTER L., BLAIR A. Integrative assessment of multiple pesticides as risk factors for non-Hodgkin's lymphoma among men. *Occupational and Environmental Medicine*, 2003, vol. 60, n°9, p. e11.
- [170] DE ROOS A. J., BLAIR A., RUSIECKI J. A., HOPPIN J. A., SVEC M., DOSEMECI M., SANDLER D. P., ALAVANJA M. C. Cancer incidence among glyphosate-exposed pesticide applicators in the agricultural health study. *Environmental Health Perspectives*, 2004, vol. 113, p. 49-54.
- [171] BARBOSA E. R., LEIROS DA COSTA M. D., BACHESCHI L. A., SCAFF M., LEITE C. C. Parkinsonism after glycine-derivate exposure. *Movement Disorders*, 2001, vol. 16, n°3, p. 565-568.
- [172] WANG G., FAN X. N., TAN Y. Y., CHENG Q., CHEN S. D. Parkinsonism after chronic occupational exposure to glyphosate. *Parkinsonism & Related Disorders*, 2011, vol. 17, n°6, p. 486-487.

- [173] ASTIZ M., DE ALANIZ M. J. T., MARRA C. A. Effect of pesticides on cell survival in liver and brain rat tissues. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2009, vol. 72, n°7, p. 2025-2032.
- [174] BENBROOK C. *Glyphosate-tolerant crops in the EU - Greenpeace summary*. Amsterdam : Greenpeace International, 2012. 8 p.
- [175] NANDULA V. K., REDDY K. N., DUKE S. O., POSTON D. H. Glyphosate-resistant weeds : current status and future outlook. *Outlooks on Pest Management*, 2005, vol. 16, p.183-187.
- [176] DELTAFARMPRESS. *Syngenta module helps manage glyphosate-resistant weeds* [en ligne]. 30 mai 2008. Disponible sur : < <http://deltafarmpress.com/syngenta-module-helps-manage-glyphosate-resistant-weeds> > (consulté le 9 juin 2013)
- [177] DELTAFARMPRESS. *Resistant ryegrass populations rise in Mississippi* [en ligne]. 30 octobre 2008. Disponible sur : < <http://deltafarmpress.com/resistant-ryegrass-populations-rise-mississippi> > (consulté le 9 juin 2013)
- [178] JOHNSON B., DAVIS V. Glyphosate Resistant Horseweed (Marestail) Found in 9 more Indiana Counties. *Pest & Crop*, 2005, n°8, p. 4.
- [179] NICE G., JOHNSON B., BAUMAN T. A little Burndown Madness. *Pest & Crop*, 2008, n°1, p. 4-10.
- [180] NICE G., JOHNSON B. Fall applied programs labeled in Indiana. *Pest & Crop*, 2006, n°23, p. 3-5.
- [181] KNISPEL A. L., MCLACHLAN S. M., VAN ACKER R. C., FRIESEN L. F. Gene flow and multiple herbicide resistance in escaped canola populations. *Weed Science*, 2008, vol. 56, n°1, p. 72-80.
- [182] WEEDSCIENCE. *International Survey Of Herbicide Resistant Weeds* [en ligne]. Disponible sur : < <http://www.weedscience.org/summary/home.aspx> > (consulté le 9 juin 2013)
- [183] VILA-AIUB M. M., VIDAL R. A., BALBI M. C., GUNDEL P. E., TRUCCO F., GHERSA C. M. Glyphosate-resistant weeds of South American cropping systems : an overview. *Pest management science*, 2008, vol. 64, n°4, p. 366-371
- [184] BRANDFORD S. Argentina's bitter harvest. *New Scientist*, 2004, vol. 2443, p. 40-43.
- [185] BENBROOK C. M. *Rust, resistance, run down soils, and rising costs – Problems facing soybean producers in Argentina*. Ag BioTech InfoNet, 2005, technical paper n°8. 53 p.
- [186] BENBROOK C. M. *Impacts of genetically engineered crops on pesticide use in the United States : the first thirteen years*. The Organic Center, 2009, critical issue report : the first thirteen years. 69 p.
- [187] KILMAN S. Superweed outbreak triggers arms race. *Wall Street Journal*, 4 juin 2010.
- [188] WATANABE T., IWASE T. Developmental and dysmorphic effects of glufosinate ammonium on mouse embryos in culture. *Teratogenesis, Carcinogenesis, and Mutagenesis*, 1996, vol. 16, n°6, p. 287-299.
- [189] EU Business. *Romanian agriculture minister pleads for GM soy* [en ligne]. 7 avril 2011. Disponible sur : < <http://www.eubusiness.com/news-eu/romania-food-farm.9fl/> > (consulté le 9 juin 2013)
- [190] BERTONNIER L., BONANSEA V., BONNET F., DURAN RAMIREZ C. *Etude du glyphosate (Roundup)*. Grenoble : INP Génie Industriel - Production & Environnement, 2012. 38 p.
- [191] Combat-Monsanto. *Un chercheur américain découvre un nouvel agent pathogène dans les plantes GM Roundup Ready* [en ligne]. Disponible sur : < <http://www.combat-monsanto.org/spip.php?article832> > (consulté le 9 juin 2013)

- [192] Médiaterre. *Décision du Conseil d'Etat sur l'interdiction de mise sur le marché du produit phytopharmaceutique Roundup de Monsanto* [en ligne]. Disponible sur : < <http://www.mediaterre.org/france/actu,20120312100755.html> > (consulté le 5 juin 2013)
- [193] BOUDET A. Botanic boue le Roundup hors de ses magasins. *Les Echos*, 27 mars 2008, n°20139, p. 110.
- [194] Eau et Rivières de Bretagne. *Le Roundup devant les tribunaux* [en ligne]. Disponible sur : < <http://www.eau-et-rivieres.asso.fr/index.php?69/89> > (consulté le 21 juin 2013)
- [195] MDRGF. *Alerte pesticides : Le cas de 3 Roundup*. Dossier de presse. MDRGF : 1er novembre 2009. 23 p.
- [196] European Parliament. *Answer to a written question - Safety standards regarding widely used pesticide - E-7874/2010* [en ligne]. Parliamentary questions. 12 novembre 2012. Disponible sur : < <http://www.europarl.europa.eu/sides/getAllAnswers.do?reference=E-2010-7874&language=ET> > (consulté le 20 juin 2013)
- [197] European Parliament. *Written question - Error in the Commission's answer to my written question on glyphosate - P-010522/2010* [en ligne]. Parliamentary questions. 15 décembre 2010. Disponible sur : < <http://www.europarl.europa.eu/sides/getDoc.do?pubRef=-//EP//TEXT+WQ+P-2010-010522+0+DOC+XML+V0//EN&language=EN> > (consulté le 20 juin 2013)
- [198] European Parliament. *Answer to a written question - Error in the Commission's answer to my written question on glyphosate - P-010522/2010* [en ligne]. Parliamentary questions. 17 janvier 2011. Disponible sur : < <http://www.europarl.europa.eu/sides/getAllAnswers.do?reference=P-2010-010522&language=EN> > (consulté le 20 juin 2013)
- [199] BEKELMAN J. E., LI Y., GROSS C. P. Scope and impact of financial conflicts of interest in biomedical research : a systematic review. *Journal of the American Medical Association*, 2003, vol. 289, n°4, p. 454-465.
- [200] SWAEN G. M., MEIJERS J. M. Influence of design characteristics on the outcome of retrospective cohort studies. *British Journal of Industrial Medicine*, 1988, vol. 45, n°9, p. 624-629.
- [201] FAGIN D., LAVELLE M., CENTER FOR PUBLIC INTEGRITY. *Toxic deception : how the chemical industry manipulates science, bends the law, and endangers your health*. Monroe : Common Courage Press, 1999. 312 p.
- [202] FOUCART S. Bisphénol A, les dessous d'un scandale sanitaire. *Le Monde*, 28 octobre 2011.
- [203] VOM SAAL F. S., HUGHES C. An extensive new literature concerning low-dose effects of bisphenol A shows the need for a new risk assessment. *Environmental Health Perspectives*, 2005, vol. 113, n°8, p. 926-933.
- [204] Dorway. *Survey of Aspartame studies : correlation of outcome and funding source* [en ligne]. Disponible sur : < <http://dorway.com/aspartame-the-bad-news-repost/peer-reviewed-aspartame-studies/> > (consulté le 20 juin 2013)
- [205] CARRASCO A. E. Reply to the Letter to the editor regarding our article (Paganelli et al., 2010). *Chemical Research in Toxicology*, 2011, vol. 24, n°5, p. 610-613.
- [206] CANTOX. *Cantox Health Sciences International* [en ligne]. Disponible sur : < <http://www.cantox.com/> > (consulté le 20 juin 2013)
- [207] Agoravox. *Union européenne : du lobbyisme au trafic d'influence* [en ligne]. ALT E. 1er novembre 2012. Disponible sur : < <http://www.agoravox.fr/tribune-libre/article/union-europeenne-du-lobbysme-au-125100> > (consulté le 3 juin 2013)
- [208] Euronews. *La justice maltaise ne poursuivra pas John Dalli* [en ligne]. 10 juin 2013. Disponible sur : < <http://fr.euronews.com/2013/06/10/la-justice-maltaise-ne-poursuivra-pas-john-dalli/> > (consulté le 13 juin 2013)

- [209] HAYES B. *NeoConOpticon, the EU security-industrial complex*. Transnational institute, 2009. 84 p.
- [210] Association Internationale de Techniciens, Experts et Chercheurs. *Empêchons les Commissaires de monnayer leur influence ! Stoppons Verheugen !* [en ligne]. Disponible sur : < <http://aitec.reseau-ipam.org/spip.php?article1117> > (consulté le 20 juin 2013)
- [211] Brussels Sunshine. *Commission wrong to approve Verheugen's lobby consultancy - new ethics rules must be Verheugen-proof* [en ligne]. HOEDEMAN O. 16 février 2011. Disponible sur : < <http://blog.brusselssunshine.eu/2011/02/commission-wrong-to-approve-verheugens.html> > (consulté le 20 juin 2013)
- [212] Corporate Europe Observatory. *Revolving door complaint to Ombudsman* [en ligne]. 16 octobre 2012. Disponible sur : < <http://corporateeurope.org/publications/revolving-door-complaint-ombudsman> > (consulté le 20 juin 2013)
- [213] European Court of Auditors. *Management Of Conflict Of Interest In Selected EU Agencies - Special Report No 15*. Luxembourg : Publications Offices of the European Union, 2012. 106 p.
- [214] European Court of Auditors. "Selected EU agencies did not adequately manage conflict of interest situations" - *EU Auditors*. Communiqué de presse ECA/12/39. Luxembourg : ECA Press, 11 octobre 2012. 2 p.
- [215] Europa. *Registre de transparence* [en ligne]. Disponible sur : < http://europa.eu/transparency-register/index_fr.htm > (consulté le 20 juin 2013)
- [216] EU Observer. *List of EU lobby firms by income* [en ligne]. RETTMAN A. 3 Octobre 2012. Disponible sur : < <http://euobserver.com/secret-ue/117736> > (consulté le 20 juin 2013)
- [217] European Commission. Commission Directive 2010/77/EU of 10 November 2010 amending Council Directive 91/414/EEC as regards the expiry dates for inclusion in Annex I of certain active substances. *Official Journal of the European Union L 293*, 11 novembre 2010. p. 48-57.
- [218] GM Watch. *Re-assessment of glyphosate postponed in Europe* [en ligne]. Disponible sur : < <http://gmwatch.eu/latest-listing/1-newsitems/13118> > (consulté le 20 juin 2013)
- [219] European Commission. Commission Regulation (EU) No 545/2011 of 10 June 2011 implementing Regulation (EC) No 1107/2009 of the European Parliament and of the Council as regards the data requirements for plant protection products. *Official Journal of the European Union L 155*, 11 juin 2011. p. 67-126.
- [220] European Parliament. *Answer to a written question - Data requirements for active substances and pesticide products by June 2011 - E-002109/2011* [en ligne]. Parliamentary questions. 5 avril 2011. Disponible sur : < <http://www.europarl.europa.eu/sides/getAllAnswers.do?reference=E-2011-002109&language=EN> > (consulté le 20 juin 2013)
- [221] BENEDETTI A. L., VITURI C. DE L., TRENTIN A. G., DOMINGUES M. A. C., ALVAREZ-SILVA M. The effects of sub-chronic exposure of Wistar rats to the herbicide Glyphosate-Biocarb. *Toxicology Letters*, 2004, vol. 153, n°2, p. 227-232.
- [222] HUFF J., JACOBSON M. F., DAVIS D. L. The Limits of two-year bioassay exposure regimens for identifying chemical carcinogens. *Environmental Health Perspectives*, 2008, vol. 116, n°11, p. 1439-1442.

TABLE DES MATIERES

Remerciements.....	5
Sommaire	8
Liste des abréviations	11
Introduction	14
Généralités sur les pesticides.....	15
1. DEFINITION	15
2. HISTORIQUE.....	16
3. AVANTAGES ET INCONVENIENTS	18
3.1 Avantages des pesticides	18
3.2 Inconvénients des pesticides	19
4. LEGISLATION.....	21
4.1 Structures et procédures d'homologation	21
4.1.1 Directives européennes	21
4.1.2 Mise sur le marché.....	22
4.1.3 Retrait d'homologation	25
4.1.4 Produits normalisés	25
4.2 Vente de produits antiparasitaires	25
4.2.1 Nécessité d'un agrément	25
4.2.2 Règles d'étiquetage	26
5. DONNEES STATISTIQUES	30
5.1 Repères dans le monde et en Europe	30
5.2 La consommation en France	31
5.2.1 Situation de la France en Europe et dans le monde	31
5.2.2 Répartition des usages	31
5.2.3 Evolution des consommations	32
6. LES TECHNIQUES D'EMPLOI.....	33
6.1 Procédés de pulvérisation	33
6.2 Préparation des bouillies et application des produits	37
6.3 Conditions particulières d'utilisation	37

Le glyphosate	39
1. PRESENTATION.....	39
1.1 L'histoire du glyphosate	39
1.2 Mode d'action dans la plante.....	40
1.3 Utilisations	42
1.4 Formulations	43
1.4.1 Les spécialités commerciales.....	43
1.4.2 Les adjuvants.....	44
2. PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES.....	45
3. DEVENIR APRES PULVERISATION	46
3.1 Comportement dans la plante	46
3.2 Comportement dans les sols	47
3.3 Comportement dans les eaux et contaminations	49
3.4 Comportement dans l'atmosphère	52
4. EXPOSITION HUMAINE AU GLYPHOSATE.....	55
4.1 Principales voies de contamination	55
4.2 Quantification de l'exposition chez différentes populations	56
4.2.1 Evaluation du risque pour les consommateurs	57
4.2.2 Evaluation du risque pour les applicateurs	64
4.2.3 Evaluation du risque lors de l'utilisation domestique.....	71
5. PROFIL TOXICOLOGIQUE.....	71
5.1 Pharmacocinétique	71
5.1.1 Considérations générales.....	71
5.1.2 Absorption / distribution	72
5.1.3 Biotransformation / excrétion.....	75
5.2 Toxicité aiguë	76
5.3 Toxicité chronique et subchronique.....	85
Effets chroniques du glyphosate et de ses formulations sur la santé humaine : études et analyses	86
1. REGARD CRITIQUE SUR LES ETUDES TOXICOLOGIQUES DES PESTICIDES ET DU GLYPHOSATE	86
1.1 Réflexion générale sur le système d'évaluation des pesticides.....	86
1.2 Les bonnes pratiques de laboratoire	89
1.2.1 Une arme anti-fraude? - Histoire d'un scandale : de IBT à Craven Labs	89

1.2.2	Des protocoles critiqués par les scientifiques indépendants	90
1.2.3	Un bouclier pour l'industrie	91
1.2.4	Ce qu'une ouverture à des tests non BPL et à la science indépendante permettrait de mieux appréhender :	92
1.3	Une nouvelle réglementation pour l'évaluation des pesticides	94
2.	ETUDES SUR LA FERTILITE ET LE DEVELOPPEMENT	97
2.1	Fertilité et reproduction	97
2.2	Effets endocriniens	99
2.3	Potentiel tératogène	102
2.3.1	Des motifs d'inquiétude	102
2.3.2	Débat sur la qualité des études	106
2.4	Epidémiologie et cas humains	109
3.	ETUDES SUR LA CANCEROGENICITE	113
3.1	Etudes animales	113
3.2	Etudes sur les mécanismes à l'origine de cancérisations	116
3.2.1	Génotoxicité / mutagénicité	116
3.2.2	Perturbation du cycle cellulaire	119
3.2.3	Défauts de transcription de l'ARN	120
3.2.4	Stress oxydatif	120
3.3	Observations chez l'Homme	121
3.3.1	Effets sur l'ADN	121
3.3.2	Associations épidémiologiques	123
4.	ETUDES SUR LES EFFETS NEUROLOGIQUES	127
	Discussion et polémiques	130
1.	UN USAGE DERAISONNE DU GLYPHOSATE	130
2.	LE ROUNDUP® DEVANT LES TRIBUNAUX	136
3.	REPOSE DES REGULATEURS DE L'UE AUX ETUDES SUR LES MALFORMATIONS CONGENITALES	137
3.1	"L'approbation du glyphosate pourrait être reconsidérée"	138
3.2	Pas de motifs d'inquiétude	139
4.	LA COMMISSION EUROPEENNE ET LES LOIS DE L'UE	139
4.1	Contexte européen et controverses autour des études	139
4.2	La Commission retarde la révision du glyphosate à 2015	146
4.3	La Commission trop occupée pour revoir le glyphosate	146
4.4	Un retard inquiétant	147

4.5	Le retard réel - avant 2030?	148
4.6	Le processus de resoumission	149
5.	L'ALLEMAGNE FIXE DES NIVEAUX DE SECURITE TROMPEURS POUR LE GLYPHOSATE	150
6.	QUELLE DEVRAIT ETRE LA DJA SELON LES EXPERTS INDEPENDANTS?	152
	Conclusion	155
	Bibliographie	158
	Table des matières	172
	Table des illustrations	176
	Table des tableaux	177
	Serment de Galien	179

TABLE DES ILLUSTRATIONS

<i>Figure 1 : Procédure d'octroi d'une autorisation de mise sur le marché (AMM).....</i>	<i>24</i>
<i>Figure 2 : Répartition du chiffre d'affaires par région du monde et du marché mondial par catégorie de produits en 2010</i>	<i>30</i>
<i>Figure 3 : Tonnage des substances actives vendues de 2002 à 2010</i>	<i>32</i>
<i>Figure 4 : Les principaux types de pulvérisateurs</i>	<i>35</i>
<i>Figure 5: Structure chimique du glyphosate.....</i>	<i>39</i>
<i>Figure 6 : Mécanisme d'action du glyphosate : inhibition de la 5- énolpyruvylshikimate-3-phosphate synthétase.</i>	<i>41</i>
<i>Figure 7 : Les voies de dégradation du glyphosate dans le sol.....</i>	<i>48</i>
<i>Figure 8: Concentrations urinaires en glyphosate le jour précédent, le jour, et les deux jours suivant la pulvérisation chez un agriculteur</i>	<i>74</i>
<i>Figure 9 : Mentions figurant sur les préparations commerciales à base de glyphosate acide</i>	<i>77</i>
<i>Figure 10 : Mentions figurant sur les préparations commerciales à base de sel d'isopropylamine de glyphosate</i>	<i>78</i>
<i>Figure 11 : Concentration sanguine en glyphosate dans 12 cas de la littérature et dans l'étude de Zouaoui avec correspondance temps / gravité de l'intoxication, d'après Zouaoui</i>	<i>81</i>

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 :	<i>Pictogrammes relatifs aux propriétés physico-chimiques.....</i>	<i>27</i>
Tableau 2 :	<i>Pictogrammes relatifs aux propriétés toxicologiques.</i>	<i>28</i>
Tableau 3 :	<i>Pictogrammes relatifs aux effets sur l'environnement.....</i>	<i>28</i>
Tableau 4 :	<i>Exemples de nouveaux pictogrammes du système SGH.</i>	<i>29</i>
Tableau 5 :	<i>Domaines d'utilisation et taille des gouttelettes générées par les principaux types de pulvérisateurs utilisés en agriculture.....</i>	<i>36</i>
Tableau 6 :	<i>Principales propriétés physiques du glyphosate.</i>	<i>45</i>
Tableau 7 :	<i>Données sur la persistance du glyphosate et de l'AMPA dans les sols</i>	<i>49</i>
Tableau 8 :	<i>Comportement du glyphosate dans l'eau.</i>	<i>49</i>
Tableau 9 :	<i>Mobilité du glyphosate à travers les sols et potentiel de contamination vis-à-vis de la ressource en eau.</i>	<i>50</i>
Tableau 10 :	<i>Observations sur la dérive du glyphosate pour les trois types d'applications les plus fréquents en grandes cultures.....</i>	<i>55</i>
Tableau 11 :	<i>Limites maximales de résidus du glyphosate.....</i>	<i>59</i>
Tableau 12 :	<i>Principales données sur l'exposition des consommateurs.</i>	<i>63</i>
Tableau 13 :	<i>Exposition de l'applicateur, exemple 1 - pulvérisateur à jet projeté.....</i>	<i>65</i>
Tableau 14 :	<i>Exposition de l'applicateur, exemple 2 - pulvérisateur à jet projeté.....</i>	<i>65</i>
Tableau 15 :	<i>Exposition de l'applicateur, exemple 3 - pulvérisateur à dos.....</i>	<i>66</i>
Tableau 16 :	<i>Exposition de l'applicateur, exemple 4 - pulvérisateur à dos.....</i>	<i>67</i>
Tableau 17 :	<i>Comparaison des études d'Acquavella et de Curwin.</i>	<i>70</i>

<i>Tableau 18 : Caractéristiques cliniques et paramètres biologiques lors de l'intoxication au glyphosate, d'après Zouaoui</i>	<i>80</i>
<i>Tableau 19 : Comparaison des toxicités du glyphosate, de la POEA et de l'AMPA</i>	<i>84</i>
<i>Tableau 20 : Toxicité chronique et subchronique du glyphosate (révision UE 2002).....</i>	<i>85</i>
<i>Tableau 21 : Etudes citées par l'US EPA lors de la réévaluation 1993 - Effets cancérigènes observés et commentaires.....</i>	<i>115</i>
<i>Tableau 22 : Effets génotoxiques observés pour le glyphosate, le Roundup® et l'AMPA sur les cellules humaines.....</i>	<i>117</i>
<i>Tableau 23 : Effets génotoxiques observés pour le glyphosate, le Roundup® et l'AMPA sur les cellules d'animaux, de végétaux et de bactéries.</i>	<i>118</i>

SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;*
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;*
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

RESUME

Le glyphosate, de par son caractère non sélectif et systémique, a su séduire le plus grand nombre d'utilisateurs. Alors que les agriculteurs en ont fait un allié de choix dans bon nombre de leurs pratiques agricoles et que les employés des collectivités ont recours à son utilisation pour l'entretien des espaces verts ou lors de travaux de voirie, le particulier peut de son côté facilement le trouver à sa disposition dans la plupart des jardineries ou supermarchés pour l'entretien de son jardin. Sa facilité d'usage et son efficacité, associées à un son large panel d'utilisateurs et à une toxicité longtemps prétendue faible pour l'Homme et l'environnement ont ainsi fait de lui l'herbicide le plus utilisé au monde. Par delà cet aspect, l'avènement des cultures du génie génétique et des plants tolérants à son activité durant la dernière décennie a fini d'asseoir cette position et contribue désormais à une expansion quasi exponentielle de son utilisation dans les pays en voie de développement. Entres autres conséquences, l'exposition au glyphosate est ainsi devenue ces dernières années une source de préoccupation sanitaire majeure à propos de laquelle le monde scientifique peine encore à s'accorder pour définir ses effets à long terme sur la santé humaine. Parmi les multiples études disponibles à son sujet, certaines créent la controverse sur sa sécurité d'emploi annoncée en le soupçonnant de pouvoir être la cause de malformations congénitales ou d'avortements spontanés ou en révélant encore un possible lien entre son exposition et le développement de certains cancers hématologiques comme le myélome multiple et le lymphome non-Hodgkinien.

MOTS-CLES

Glyphosate - Roundup® - Tératogénicité - Cancérogénicité - Evaluation du risque chronique

ABSTRACT

Glyphosate, by its non-selective and systemic nature, has attracted a large number of users. While farmers have made it a key ally in many of their agricultural practices and community employees resort to using it to maintain green spaces or in road works, individuals can easily find it at their disposal in most gardening centers or supermarkets for the maintenance of their gardens. Its ease of use and efficacy, combined with its large consumer base and its long-supposed low toxicity to humans and to the environment have made it the most widely used herbicide in the world. Beyond this aspect, the advent of genetically engineered crops and of glyphosate-tolerant plants during the last decade has consolidated its position and is now contributing to a quasi-exponential expansion of its use in developing countries. Among other consequences, exposure to glyphosate has recently become a major health concern, and the scientific world struggles to clearly define its long-term effects on human health. Multiple studies have been published on the topic, and some have sparked controversy over its announced safety by suggesting that it may cause congenital malformations or miscarriages, and by revealing a possible link between exposure to glyphosate and the development of certain hematological cancers, such as multiple myeloma and non-Hodgkin's lymphoma.

KEYWORDS

Glyphosate - Roundup® - Teratogenicity - Carcinogenicity - Chronic risk assessment

DISCIPLINE

Pharmacie
