

Effets des herbicides à base de glyphosate sur la santé humaine



ALERTE DES MEDECINS SUR LES PESTIDES

www.alerte-medecins-pesticides.fr

Dr Cécile Stratonovitch

Mars 2021

Sommaire

Présentation de l'association Alerte des Médecins sur les pesticides.....	3
Introduction - Les herbicides à base de glyphosate, qu'est ce que c'est ? .	3
Utilisation des herbicides à base de glyphosate en France et dans le monde.....	4
Présence de glyphosate dans les milieux.....	4
Présence de glyphosate dans l'alimentation.....	5
Présence de glyphosate dans les milieux biologiques humains	6
Écotoxicologie	8
Effets sanitaires des herbicides à base de glyphosate.....	8
Contexte sanitaire contemporain à l'essor de l'agriculture intensive.....	8
Toxicité aiguë des herbicides à base de glyphosate.....	9
Effets sur la reproduction des herbicides à base de glyphosate.....	10
Effets teratogènes des herbicides à base de glyphosate.....	11
Neurotoxicité des herbicides à base de glyphosate.....	11
– Neurotoxicité des herbicides à base de glyphosate chez l'adulte : intoxication aiguës et séquelles neurologiques, maladie de Parkinson....	12
– Neurotoxicité des herbicides à base de glyphosate chez l'enfant, le fœtus : troubles neuro-développementaux, troubles neuro-comportementaux.....	12
Néphrotoxicité des herbicides à base de glyphosate	13
Cancérogénicité.....	13
– Génotoxicité.....	14
– Liens avec le lymphome non hodgkinien et le myélome multiple	14
– différences dans l'évaluation CIRC / EFSA.....	15
– Liens entre les herbicides à base de glyphosate et d'autres types de cancer chez l'homme.....	17
Conclusion.....	17
Annexes.....	19
Définitions des acronymes utilisés.....	19
Sources institutionnelles.....	19
Bibliographie	19

Présentation de l'association Alerte des Médecins sur les pesticides

« Alerte des médecins sur les pesticides » est une association de médecins créée en 2013 qui regroupe 130 membres, généralistes, pédiatres, médecins du travail, médecins libéraux et hospitaliers, toutes spécialités confondues. Nous avons lancé en mars 2013 un appel dit « appel des médecins limousins pour une réduction de l'usage des pesticides », qui réunit 1813 médecins signataires.

L'association "Alerte des médecins sur les pesticides" a été reconnue d'utilité publique en 2018.

Nous considérons donc qu'il est de notre devoir de médecin de mettre en garde les agriculteurs, les plus exposés, d'alerter les pouvoirs publics, et d'informer plus largement toute la population sur les effets sanitaires des pesticides. L'association a notamment pour objet de contribuer à ce qu'une diminution effective de l'usage des pesticides soit entreprise.

Nous avons été sollicité pour témoigner à propos des effets sanitaires des herbicides à base de glyphosate.

Introduction - Les herbicides à base de glyphosate, qu'est ce que c'est ?

Il s'agit d'herbicides non sélectifs, dit « totaux ». Ils associent le « principe actif » glyphosate et des co-formulants dont un ou plusieurs surfactants. En effet, le glyphosate est combiné à des additifs de type tensio-actifs, lui permettant d'adhérer aux feuilles.

Le nom chimique du glyphosate est N-PhosphonomethylGlycine. Son procédé de fabrication peut conduire à la présence d'impuretés de production dont le formaldéhyde (1) entre autres, cancérigène. Sa structure chimique est « zwitterionique » ce qui rend son dosage difficile.

Le glyphosate est utilisé comme herbicide pour détruire les adventices. A l'étranger, il est aussi utilisé comme déssiccant, avant la récolte. Il inhibe l'enzyme EPSPS (5-énolpyruvylshikimate-3-phosphate synthase), transférase de la voie des shikimate, cruciale dans la croissance des plantes. Il a également des propriétés chélatrices et antibiotiques.

Le principal produit de dégradation du glyphosate est l'AMPA (acide aminopéthylphosphonique). La toxicité de l'AMPA est incomplètement connue selon l'EFSA (2), qui souligne la nécessité de mieux prendre en compte ce métabolite.

La demi-vie du glyphosate est de 49 jours dans les sols en moyenne. Celle de l'AMPA est de 32 jours dans les sols en moyenne, mais pourrait être beaucoup plus longue selon les conditions. La demi-vie du glyphosate paraît être plus longue dans l'eau où il n'est pas dégradé par des bactéries comme dans le sol.

La formulation complète des herbicides à base de glyphosate est en général tenue secrète par les fabricants. Le glyphosate entre dans la composition de 750 produits commercialisés par 90 fabricants. Pas moins de 190 spécialités sont commercialisées pour le désherbage avant mise en culture.

La POE-Tallowamine, qui était un co-formulant de nombreux herbicides à base de glyphosate a été interdite par l'ANSES en juin 2016, du fait de son caractère cancérigène et génotoxique. Il n'y a pas d'informations disponibles pour connaître par quel produit a été remplacé ce co-formulant.

La dénomination « glyphosate » reflète mal la composition des herbicides utilisés. **La formulation « herbicide à base de glyphosate » permet de rendre compte du fait que ces substances sont composées de glyphosate et de nombreux co-formulants**, dont la composition exacte est en général méconnue dans le cadre du secret industriel.

Utilisation des herbicides à base de glyphosate en France et dans le monde

Le glyphosate reste le pesticide le plus utilisé en France et dans le monde. Dans le monde il s'agit du premier pesticide utilisé, au tonnage de 826 000 tonnes en 2014. (3)

Le Roundup®, ou ses équivalents à base de glyphosate, sont notamment utilisés dans les cultures se basant sur des plantes génétiquement modifiées afin qu'elles tolèrent le glyphosate. Ce type de culture est interdit en France et Europe. Il représenterait 50% du tonnage total mondial.

En France, il est selon les années le premier ou de deuxième pesticide le plus utilisé, au volume total de 7 000 tonnes par an pour l'agriculture (4). Il est interdit pour les usages non professionnels depuis janvier 2019, ce qui représentait auparavant un volume de 1000 tonnes par an.

Présence de glyphosate dans les milieux

En France, le glyphosate est le premier contaminant des eaux de surface. En 2017, on

détecte du glyphosate dans la moitié des eaux de surface et de l'AMPA dans 75% des eaux de surface (4).

Selon l'EFSA, entre 1993 et 2011, du glyphosate a été retrouvé dans l'eau de surface à plus de 0,1µg/l (ce qui correspond en France à la limite de qualité) dans 23% des 75 000 échantillons testés (5).

Du glyphosate peut également être retrouvé dans les sols (bien que sa quantification y soit difficile du fait de son caractère zwitterionique), les eaux souterraines (3,4% des prélèvements en 2017).

Les données de la campagne nationale exploratoire de mesure des résidus de pesticides dans l'air ambiant (2018-2019) retrouvent une **détection du glyphosate dans plus de 60% des prélèvements d'air, et d'AMPA dans plus de 30% des prélèvements**. Le glyphosate a pu être quantifié dans plus de 50% des prélèvements, à une moyenne annuelle supérieure à 0,02ng/l, sans informations sur les pics. (6)

Une étude américaine montre l'importance de la quantification du glyphosate dans la pluie. (7)

Le glyphosate a également été retrouvé dans les sédiments marins. (8)

Présence de glyphosate dans l'alimentation

Des résidus de glyphosate sont retrouvés dans de très nombreux aliments, notamment les poissons, crustacés et mollusques (en fonction de la teneur de l'eau en glyphosate et AMPA), les céréales (blé, avoine, soja) et les viandes, notamment le bœuf.

Une enquête réalisée en France en 2017 retrouve du glyphosate dans 53% des échantillons, dont 87,5% des céréales pour le petit déjeuner. Les concentrations retrouvées vont de 40 µg/kg pour une céréale du petit déjeuner à 2 100 µg/kg pour un échantillon de lentilles sèches. (9)

Une étude réalisée en 2015 et 2016 par l'Agence canadienne d'inspection des aliments a montré que 47 % des échantillons de haricots, pois et lentilles contenaient du glyphosate. (10)

Dans EAT 2, Etude de l'Alimentation Totale infantile menée par l'ANSES, du glyphosate est retrouvé dans 100% des échantillons de céréales infantiles. (11) En Allemagne, 6 bières sur 14 sont testées positives au glyphosate. (12) En 1999 au Danemark, 50 % des céréales testées contenaient du glyphosate. En 2007, 9,5 % des échantillons de céréales testés en Europe par l'EFSA contenaient du glyphosate. (1) Une étude réalisée en Suisse sur des aliments achetés en supermarché retrouve les plus fortes teneurs en glyphosate dans les céréales et notamment les pâtes. Dans cette étude, tous les vins et jus de fruit renferment du glyphosate et ainsi que presque

tous les miels. (13)

La plus importante présence du glyphosate dans les céréales, par rapport aux autres aliments, est liée notamment à l'utilisation du glyphosate comme dessiccant.

L'alimentation animale, notamment importée, du fait des pratiques des cultures de plantes O.G.M. tolérantes au glyphosate dans des pays extra-européens, renferme elle aussi du glyphosate, **notamment dans le soja.** (1) Une étude norvégienne publiée en 2014 rapporte des analyses de résidus de glyphosate et d'AMPA réalisées dans des échantillons de soja cultivés aux USA. 100 % des échantillons de soja OGM Roundup Ready étaient contaminés, aux environs de 10 mg par Kg en moyenne, le maximum à plus de 15 mg. (14)

La teneur en glyphosate tolérée dans les aliments est beaucoup plus haute que pour l'eau de boisson. Par exemple, pour les céréales, elle peut aller jusqu'à 20 voire 30mg/kg de LMR (limite maximale de résidus) alors que la limite de qualité pour l'eau est de 0,1µg/L. Ainsi, les dépassements des valeurs maximales autorisés sont très rares pour la nourriture.

Il est important de noter aussi que les prélèvements réalisés pour évaluer la teneur en glyphosate de la nourriture et vérifier le respect des normes sanitaires au quotidien sont insuffisamment nombreux, en alimentation humaine comme animale. (4) (11)

Présence de glyphosate dans les milieux biologiques humains

L'exposition professionnelle se fait par voie respiratoire, cutanée et digestive, ce qui est également valable pour les riverains des exploitations agricoles. (15) (16) Le glyphosate est le plus souvent dosé dans les urines, en général par chromatographie en phase liquide haute performance ou par chromatographie couplée à la spectrométrie, mais il peut être mesuré également dans le sérum, le lait maternel ou le sang de cordon ombilical. Certaines études mesurent également l'AMPA, principal métabolite de dégradation du glyphosate.

Les concentrations mesurées sont plus élevées chez les agriculteurs qu'en population générale. Elles sont particulièrement élevées chez les horticulteurs. **Les concentrations de glyphosate sont plus élevées chez les familles d'agriculteurs qu'en population générale.**

Dans une revue de littérature récente, pour les agriculteurs, les résultats sont très hétérogènes, dépendants du protocole de mesure (moment de recueil d'urines, avant ou après le travail). Les concentrations de glyphosate retrouvées dans les urines après le travail varient entre 1,35 et 3,2 µg/L (15), avec des concentrations maximales dans les urines variables entre 10µg/l et un maximum reporté par Acquavella aux Etats Unis à 233 µg/L. (17) Suivant les études, les

pourcentages de prélèvement retrouvant une présence de glyphosate est variable entre 0 et 93 %, entre moyenne 65 %. (15) Les concentrations de glyphosate dans les urines et le pourcentage de positivité des prélèvements sont encore plus élevés dans les pays en voie de développement. (17) **Les concentrations de glyphosate mesurées sont encore plus élevées chez les enfants d'agriculteurs.** (19) (20)

Les prélèvements menés récemment en France chez des agriculteurs, très médiatisés car négatifs, sont en contradiction totale avec les données robustes publiées dans la littérature médicale internationale.

En population générale, la voie d'exposition majoritaire paraît être l'alimentation. Le glyphosate est dosé dans les urines dans la majorité des études. L'AMPA peut également être mesuré dans certaines études.

L'exposition de la population générale est maintenant largement documentée. En population générale, les niveaux d'exposition sont plus élevés dans les pays en voie de développement. Les hommes ont en général une concentration dans les urines plus élevée que les femmes, et les enfants une concentration plus importantes que les adultes (19). Les femmes enceintes sont également largement exposées au glyphosate. (21)

Nous avons des données en France de la contamination de la population générale depuis les années 2000, grâce à l'étude PELAGIE de l'INSERM : 43 % des femmes enceintes avaient du glyphosate dans les urines, en moyenne 0,2 µg/l. Le maximum était de 0,76 µg/l. (22)

Du glyphosate est retrouvé dans les urines de 44% des volontaires non utilisateurs vivant en ville dans 18 pays d'Europe, avec une moyenne de concentration à 0,21µg/L (1). Pour mémoire le seuil de qualité de l'eau de boisson est fixé à 0,10 µg/L.

Dans une revue de littérature récente, environs 70% des prélèvements urinaires sont positifs au glyphosate en population générale, avec des concentrations moyennes variables entre 0,28 et 3,4 µg/L, et des concentrations maximales de l'ordre de 80µg/L, au Srilanka chez des riverains de cultures agricoles. (23) (15)

L'exposition des populations paraît se majorer au cours des années 2000, comme en témoigne cette étude réalisée en Allemagne, chez des citadins en bonne santé : en 2001 32% de détection du glyphosate dans les urines, 40 % en 2015, avec un pic à 60% de détection en 2012. Cette dernière étude, plus ancienne, n'est qu'une étude de détection, quand les précédentes sont bien des études de quantification. (24)

Les herbicides à base de glyphosate sont les produits phytosanitaires les plus utilisés au monde. Leur présence dans les milieux et l'alimentation est ubiquitaire. Le niveau d'exposition des populations est très préoccupant, la grande majorité de la population générale étant exposée.

Quels sont les effets des herbicides à base de glyphosate sur l'environnement et la santé ?

Écotoxicologie

Il est largement démontré que l'usage des herbicides à base de glyphosate impacte grandement la biodiversité, végétale et animale, en affectant les plantes hôtes et le métabolisme des organismes vivants.(25)

L'usage des herbicides à base de glyphosate diminue la biodiversité végétale. Le glyphosate perturbe le microbiote des organismes vivants(26) et notamment des abeilles, affectant possiblement leur santé et leur capacités pollinisatrices.(27) Il résulte de ces différents facteurs une diminution de la biodiversité végétale qui entraîne une diminution de la biodiversité animale. Mais les herbicides à base de glyphosate portent également atteinte directement à la biodiversité animale, tant chez les vertébrés que chez les invertébrés. Le glyphosate affecte la croissance, la survie et reproduction chez les mammifères, amphibiens et poissons, tant par un effet de perturbation endocrinienne que par effet de perturbation du métabolisme mitochondrial. (28) (9) (30)

Au delà de la perte de biodiversité, l'usage des herbicides à base de glyphosate diminue la fertilité des sols et affecte les rendements des cultures. L'effet chélateur du glyphosate impacte la biodisponibilité du manganèse, cuivre, zinc et cobalt, cruciaux pour le développement des plantes, impactant le rendement des cultures de céréales(31). Son effet antibiotique puissant impacte le microbiote(32) des sols et favorise des champignons tels que Fusarium ou Pythium, pouvant rendre nécessaire l'utilisation de fongicides, et augmentant le recours aux intrants. De même, l'impact sur les insectes auxiliaires peut entraîner le recours à d'autres pesticides.

Effets sanitaires des herbicides à base de glyphosate

Contexte sanitaire contemporain à l'essor de l'agriculture intensive

Les cancers des enfants ont doublé en 40 ans. Aux États-Unis, la prévalence des lymphomes non hodgkinien a doublé entre 1975 et 2015. En France, selon Santé publique France, entre 1990 et

2018, donc en près de trente ans, l'incidence a augmenté de 65 % chez l'homme et de 93 % chez la femme. En France, l'incidence des cancers du sein a doublé entre 1975 et 2020, touchant maintenant plus d'une femme sur 10 au cours de sa vie, avec une proportion de plus en plus importante de femmes jeunes.

L'incidence de l'autisme explose dans les pays industrialisés : de 1/5000 en 1995 à 1/50 en 2015. Beaucoup de pesticides sont des perturbateurs endocriniens qui impactent directement le développement du cerveau embryonnaire. Entre 1990 et 2015, l'incidence de la maladie de Parkinson a plus que doublé en France, cette incidence est en hausse compte tenu notamment du vieillissement de la population, mais pas seulement, ainsi la maladie de Parkinson a été reconnue maladie professionnelle chez les agriculteurs.

Les pesticides, et notamment le glyphosate, le plus utilisé d'entre eux, sont un facteur fort de l'augmentation de prévalence de ces maladies. Bien souvent il est difficile de distinguer les effets épidémiologiques de chacun des pesticides car ils sont utilisés de façon combinée.

Toxicité aiguë des herbicides à base de glyphosate

En France, entre 2008 et 2014, 1362 cas d'ingestion d'herbicides à base de glyphosate ont été rapportés aux centres antipoison français, dont 429 cas d'ingestion aiguë symptomatique et parmi eux 170 ingestions suicidaires. La sévérité, retrouvait 25 cas de gravité forte (≥ 3) dont 5 décès. Ces cas graves étaient 24 tentatives de suicide et un accident de déconditionnement. (33) Cette toxicité aiguë est neurologique, myocardique, rénale et respiratoire. Des brûlures cutanées sont également décrites. Il n'y a pas d'antidote pour les intoxications au glyphosate. **Une intoxication aiguë peut entraîner des séquelles à long terme**, comme par exemple un syndrome parkinsonien.(34) Les surfactants présents dans la formulation, et notamment la POEA, aujourd'hui interdite en France, majorent la gravité de l'intoxication aiguë. (35)

L'effet « perturbateur endocrinien » : définition

« La mauvaise clé pour la bonne serrure ». Certaines molécules chimiques ont un effet mimant celui des hormones, observable pour de très petites quantités de substance. **Il s'agit d'une toxicité sans seuil**, ce qui correspond à une révolution conceptuelle en toxicologie.

Il est très important de noter que l'effet perturbateur endocrinien peut parfois engendrer une toxicité trans-générationnelle, comme cela a été démontré pour le distilbène, via des modifications épigénétiques (modification de méthylation de l'ADN).

Les cancers hormonaux dépendants (sein, prostate, testicule), l'obésité, le diabète de type 2 et l'infertilité, mais aussi les troubles neuro-développementaux comme l'autisme peuvent être associés aux perturbateurs endocriniens.

Effets sur la reproduction des herbicides à base de glyphosate

Les effets du glyphosate sur la reproduction sont largement documentés chez l'animal et l'homme. **Le glyphosate a un effet perturbateur endocrinien** : il peut mimer l'effet des hormones, notamment sexuelles. Il a été montré sur des modèles animaux que les herbicides à base de glyphosate modifient les niveaux d'oestrogènes et androgènes et impactent la gamétogénèse (36). Différentes études ont montré qu'une exposition pré-pubertaire au glyphosate pouvait altérer la fertilité féminine en affectant le développement des follicules ovariens et de l'utérus. (37)

Le glyphosate interfère avec le système hormonal ; il possède une activité oestrogénique perturbant l'activité hormonale de cellules de foie humain, il altère le sperme de rats et le sex ratio de portées exposées. (38)

L'exposition au glyphosate-Roundup in utero ou pendant l'allaitement altère le système reproducteur de portées de rats Wistar à la puberté et à l'âge adulte (diminution de nombre de spermatozoïdes, augmentation des formes anormales, dégénérescence des spermatides, diminution des niveaux de testostérone à la puberté). (39)

Des chercheurs de l'institut Ramazzini en Italie ont publié en 2019 les effets sur des rates gestantes et sur leurs petits jusqu'à la maturité sexuelle, de l'exposition au glyphosate aux doses journalières autorisées aux USA (1,75 mg/kg/jour). Ils ont mis en évidence que **l'exposition in utero aux herbicides à base de glyphosate entraîne des anomalies endocriniennes et de l'appareil reproducteur dans les deux sexes**, avec notamment, chez les femelles, un retard de la maturité sexuelle et des taux de testostérone anormalement élevés. Chez les mâles, il est relevé aussi des anomalies thyroïdiennes. (40)

Le glyphosate dans l'eau altère la reproduction du poisson *Rhamdia quelen*, le profil de ses hormones stéroïdes et la viabilité de ses œufs. Ses hormones sont semblables aux hormones humaines: cortisol, 17 β -œstradiol et testostérone. (28)

Les femmes d'agriculteurs présentent plus de fausses couches et d'enfants prématurés. (41)
(38) On observe que les utilisateurs de glyphosate ont plus d'enfants avec des retards psychomoteurs.

Le glyphosate est toxique pour les cellules placentaires humaines en dessous des concentrations

généérées par un usage agricole et ses effets augmentent avec la concentration, le temps d'exposition et la présence d'adjuvants. Le Roundup est toujours plus toxique que ses ingrédients actifs. Le glyphosate empêche l'activité de l'aromatase, nécessaire à la synthèse des oestrogènes. Il y a une perturbation également du cytochrome 450. Les adjuvants augmentent l'activité biologique du glyphosate et sa bioaccumulation. (42)

Effets tératogènes des herbicides à base de glyphosate

Les herbicides ont un effet tératogène chez le singe et les vertébrés (amphibiens) (43): **malformations crâniennes, faciales et ORL, via la voie de signalisation de l'acide rétinolique**. Il peut s'agir de fentes labio-palatines ou d'atrésie de l'œsophage par exemple. Ces malformations surviennent notamment lorsque qu'une exposition a lieu en début de grossesse lors de l'embryogenèse. (44) (45)

L'effet tératogène des herbicides à base de glyphosate a été largement décrit dans des publications médicales argentines où le glyphosate est très utilisé sur les cultures de soja. Des microcéphalies, microphthalmies, fentes palatines ou d'autres malformations faciales comme des anomalies de la mandibule ou des oreilles sont également décrites, et ce même pour des doses faibles.(46) (47)

L'EFSA rapporte également la survenue d'anomalies squelettiques et de pertes d'embryons chez rat et lapin.(5)

Une affaire médiatisée en France a été celle d'un petit garçon de l'Isère dont la mère avait utilisé un herbicide à base de glyphosate à des fins de désherbage, en tout début de grossesse, et qui a présenté à la naissance une atrésie de l'oesophage ainsi que des malformations graves du larynx, à l'origine de multiples chirurgies sans restauration fonctionnelle. (48)

Neurotoxicité des herbicides à base de glyphosate

Nous savons avec certitude que **le glyphosate est neurotoxique** : cela est documenté par des études menées sur les animaux et aussi par les cas d'intoxication aiguë chez l'homme. Or si le glyphosate a un effet sur le cerveau adulte, nous savons aussi qu'il a un effet sur le cerveau en développement du jeune enfant ou sur le fœtus, par le biais de l'exposition des femmes enceintes.

– Neurotoxicité des herbicides à base de glyphosate chez l'adulte : intoxication aiguës et séquelles neurologiques, maladie de Parkinson

Comme dit précédemment, les herbicides à base de glyphosate ont une toxicité aiguë. Au cours d'une intoxication aiguë, les patients présentent **d'encéphalopathies aiguës**, qui peuvent évoluer en laissant des séquelles neurologiques à type de **syndrome parkinsonien et de lésions de la matière blanche**. (49) Des syndromes parkinsoniens réversibles sont également décrits après une exposition aiguë.

Plusieurs publications lient l'exposition aux herbicides à base de glyphosate et la maladie de Parkinson, y compris chez le sujet jeune. (50) (51)

Ce lien entre herbicides à base de glyphosate et neuro-dégénérescence est également documenté chez l'animal, notamment le poisson (52), et dans un modèle murin de la maladie de Parkinson (MPTP) (53).

L'un des mécanismes de la neuro-dégénérescence liée à l'exposition aux herbicides à base de glyphosate pourrait être une perturbation du métabolisme du manganèse, liée à l'effet chélateur du glyphosate. (54)

– Neurotoxicité des herbicides à base de glyphosate chez l'enfant, le fœtus : troubles neuro-développementaux, troubles neuro-comportementaux

La corrélation entre l'augmentation de la prévalence de l'autisme et l'utilisation de glyphosate est très étroite, à la fois sur un plan temporel et géographique. (55)

Une étude réalisée en Californie montre une élévation de 30% du risque de trouble du spectre autistique, notamment avec retard mental associé, chez les enfants de femmes exposées aux herbicides à base de glyphosate pendant leur grossesse. Il s'agit d'une étude évaluant les femmes enceintes vivant à moins de 2000 mètres d'une parcelle agricole. (56)

Le niveau de preuve de l'association entre exposition anténatale aux herbicides à base de glyphosate et troubles du spectre autistique est évalué comme « moyen ». (57)

Une étude montre que les femmes enceintes utilisatrices d'herbicides à base de glyphosate ont un risque bien plus élevé (risque relatif 3.6) d'avoir un enfant présentant un trouble à type d'hyperactivité avec déficit de l'attention. (58) (35)

Des troubles neuro-développementaux ont été observés chez le rat après exposition anté-natale au glyphosate. A cet égard, différents mécanismes ont été évoqués : celui d'une excito-toxicité glutamatergique sur des cellules d'hippocampe de rat immature, dans le contexte de la similarité de structure chimique glycine / glutamate, également évoqué dans le lien entre glyphosate et

syndrome dépressif chez l'adulte. (59) (60) Une autre hypothèse physiopathologique est celle d'une perturbation du métabolisme des acides gras avec apparition d'hydroxyde hydrolase soluble (61) prouvés aussi chez le rat dans différentes publications. Une autre hypothèse physiopathologique est liée aux propriétés anti-infectieuses du glyphosate et aux modifications du microbiote qu'il entraîne, qui pourraient avoir des conséquences sur le neuro développement. (62)

Néphrotoxicité des herbicides à base de glyphosate

Au Sri Lanka, en 2014, a été établi un lien entre les insuffisances rénales chroniques de cause inconnue apparues récemment chez les ouvriers de la riziculture, et l'utilisation de formulations de glyphosate associée à la richesse en minéraux (dureté) de l'eau locale. S'il est très probable que les **herbicides à base de glyphosate sont impliqués dans la pathogénie de cette « Chronic kidney disease of unknown etiology » (CKDu)**, un ou plusieurs autres facteurs sont probablement intriqués, parmi lesquels la déshydratation, des métaux comme le cadmium le arsenic, le fluorure, une déficience en sélénium ou des carences nutritionnelles, des cyanobactéries ou des mycotoxines. (63) (64)

Des anomalies rénales identiques ont été rapportées chez les ouvriers de la canne à sucre, traitée au glyphosate avant récolte, dans les régions tropicales de culture de canne, en Inde et en Amérique centrale. (65)

Cancérogénicité

La toxicité à long terme des herbicides à base de glyphosate est évaluée de façon divergente selon les différentes institutions. **Les herbicides à base de glyphosate ont été classés cancérogène 2A (cancérogène probable) par le CIRC en mars 2015** (1), (preuves limitées chez l'homme et suffisantes chez l'animal), **alors que le glyphosate a été classé non cancérogène par l'EFSA** en novembre 2015 au moment de la réévaluation de la substance pour la poursuite de la mise sur le marché. L'EFSA se base sur les données des industriels et se prononce uniquement sur le « principe actif » glyphosate et non sur la formulation complète des herbicides à base de glyphosate. Le CIRC est le centre international de recherche sur le cancer, réunissant des experts internationaux du cancer, sous l'égide de l'OMS. L'EFSA est l'autorité de sécurité alimentaire européenne.

De la même façon, en 2016, l'ANSES conclut que le glyphosate n'est pas un cancérigène

probable (66), le niveau de preuve étant limité. L'expertise INSERM de 2013 (67) sur les effets sanitaires des pesticides affirme au contraire le caractère génotoxique du glyphosate et suspecte, comme le CIRC, un lien avec le lymphome non hodgkinien.

– Génotoxicité

En 2015, des experts du Centre international de recherche sur le cancer de l'Organisation Mondiale de la Santé (CIRC/OMS) ont étudié les publications scientifiques concernant la cancérogénicité du glyphosate et des formulations commerciales de glyphosate et publié leurs conclusions (1).

Selon CIRC, le niveau de preuve concernant la génotoxicité des herbicides à base de glyphosate est fort. **Le glyphosate et ses formulations commerciales sont génotoxiques. L'effet génotoxique, qui correspond au potentiel de lésion sur l'ADN, est une toxicité sans seuil, les limites maximales de résidus ne protègent pas réellement la population. La génotoxicité est la première étape dans le processus de développement d'un cancer.**

En 2004, Bellé et son équipe montrent qu'à des concentrations 500 à 4000 fois inférieures aux expositions par inhalation des voisins de cultures où sont pulvérisés des pesticides à base de glyphosate, il se produit des dérégulations du cycle cellulaire typiques des cellules tumorales et des cancers humains, avec notamment des dysfonctions, des cyclines, protéines essentielles à la division cellulaire. (68) (69) Sur les lymphocytes humains exposés au glyphosate apparaissent des dommages sur l'ADN comme la formation de micronucléi (70), des cassures de l'ADN dans des cultures contenant du glyphosate et de l'AMPA (64).

Les preuves de la cancérogénicité des herbicides à base de glyphosate sont considérées par le CIRC comme suffisantes chez l'animal. Le glyphosate, son métabolite l'AMPA et les formulations commerciales de glyphosate induisent un stress oxydant au laboratoire *in vitro* et dans les études sur les rongeurs (rats et souris). Les animaux qui consomment par voie orale du glyphosate présentent un excès d'adénocarcinomes rénaux, d'hémangiosarcomes et de lymphomes malins. (1) (67) (73)

Plus récemment un sur-risque de myélome et de gammopathie monoclonale a été mis évidence dans un modèle murin. (74)

– Liens avec le lymphome non hodgkinien et le myélome multiple

Lors de son expertise en 2015, le CIRC a accordé du poids à trois études cas-témoin en milieu

professionnel, au Canada, aux USA et en Suède, alors qu'une seule étude de cohorte était alors disponible, celle de l'Agriculture Health Study (AHS) aux Etats-Unis qui ne montrait pas de lien entre l'exposition au glyphosate et le lymphome non hodgkinien. A priori, les études de cohorte apportent un meilleur niveau de preuve que les études cas-témoins (grâce notamment à une meilleure appréciation des expositions), mais c'est à pondérer en fonction des effectifs – assez faibles dans l'AHS, avec 92 cas de lymphome non hodgkinien contre les 650 cas d'une méta-analyse d'études cas-témoins – et à la durée médiane de suivi, ici dans l'AHS de 6,7 ans seulement. **Pour cette raison, le risque a été évalué « seulement » à cancérogène probable chez l'être humain.**

On constate dans la monographie du CIRC que plus l'étude est puissante, plus le lien avec le lymphome non hodgkinien observé est fort, avec mise en évidence d'un effet-dose, ce qui est un argument fort pour l'existence d'un lien épidémiologique entre l'exposition et la survenue de la maladie. La méta-analyse réalisée par le CIRC conclut à l'existence d'un risque relatif de 1.3 [1,03-1,65]. (1)

Des données épidémiologiques postérieures à l'analyse du CIRC renforcent le niveau de preuve quant au lien entre lymphome non hodgkinien et herbicides à base de glyphosate. La méta-analyse de Zhang (75) incluant les résultats 2018 de l'AHS (American Health Study), montre pour les personnes les plus exposées aux formulations à base de Glyphosate, une augmentation de 41% du risque de LNH (IC: 1,13 –1,75).

De même, la cohorte Agricoh incluant l'AHS (51000 participants), Agrican (France, 127 000) et CNAP (Norvège 137 800) montre que l'exposition au Glyphosate est associée à un sur-risque de 36% de lymphome diffus à grandes cellules B (variété la plus courante) (IC: 1-1,85). (76)

Dans la monographie du CIRC, un lien est mis en évidence entre exposition aux herbicides à base de glyphosate et myélome multiple, qui est considéré comme un sous type de lymphome non hodgkinien. L'étude manquait de puissance pour pouvoir affirmer ce lien avec certitude. Néanmoins des résultats ultérieurs tendent à lier le myélome multiple à l'exposition aux herbicides à base de glyphosate, avec un risque relatif de 1,4. (77)

– différences dans l'évaluation CIRC / EFSA

Les conclusions divergentes dans l'évaluation de la la cancérogénicité du glyphosate par le CIRC

ou l'EFSA résultent notamment des **différences dans les données de littérature sélectionnées** par ces instances. Le CIRC, dépendant de l'OMS, s'appuie uniquement sur des études publiées dans la littérature médicale, là où l'EFSA, agence européenne de l'alimentation, inclut les études des industriels, ni relues par des pairs, ni accessibles à la consultation. (73)

Une autre différence très significative est que le **CIRC rend son avis en incluant les herbicides à base de glyphosate, prenant en compte dans analyse les co-formulants** sans lesquels le glyphosate ne peut adhérer aux feuilles de la plante. L'EFSA, bien que soulignant dans son rapport, page 11, que pour évaluer la toxicité à long terme, la cancérogénicité, la reprotoxicité et le caractère perturbateur endocrinien, il est nécessaire d'évaluer les herbicides à base de glyphosate, ne conclue que sur le principe actif glyphosate. Pourtant, la notion d'effet cocktail et de potentialisation est largement documentée.

Une étude américaine (78) permet de comprendre la différence d'appréciation entre agences réglementaires (EPA américaine, EFSA et ECHA pour l'Europe) et le CIRC. Ce dernier fonde son expertise sur la littérature scientifique publiée dans des revues à comité de lecture et seulement sur elles. C'est presque l'inverse pour les agences qui fondent leur avis essentiellement sur les données fournies par les industriels, suivant des « lignes directrices » établies par l'OCDE ou l'UE. En outre dans cette étude l'agence américaine donne peu de poids aux études portant sur les formulations à base de glyphosate, car son analyse est axée sur l'exposition alimentaire de la population générale, donc aux résidus de glyphosate retrouvés dans l'alimentation. Outre le fait que EPA et CIRC n'étudient pas la même chose (exposition alimentaire versus exposition plutôt professionnelle aux herbicides à base de glyphosate, l'étude du Pr Benbrook met en évidence deux problèmes majeurs :

- **Le poids des études financées par l'industrie** : celles-ci représentent pour l'agence américaine (gageons que cela ne doit pas être très différent pour les agences européennes) les 2/3 des études examinées.
- **Le biais majeur introduit par ce phénomène** : 1% des études fournies par les industriels montrent des effets génotoxiques, alors que le CIRC retrouve ces mêmes effets dans un peu plus de 70% des études publiques sur lesquelles il fonde son expertise ! Les études portant sur la formulation complète à base de glyphosate révèlent la même « cécité » des industriels : quand 75% des 65 essais retenus par le CIRC et portant sur les herbicide à base de glyphosate révèlent des effets génotoxiques, aucun des 43 essais présentés par les industriels à l'EPA n'en montre.

– Liens entre les herbicides à base de glyphosate et d'autres types de cancer chez l'homme

Pour le moment, aucun lien n'a été mis en évidence entre une exposition aux herbicides à base de glyphosate et les cancers et leucémies de l'enfant. Pas de lien démontré non plus avec le gliome malin, hormis une résistance à la chimiothérapie plus marquée. (79) Pas de lien non plus dans la littérature avec les cancers digestifs, ni avec le mélanome.

In vitro, les cellules de cancer de la prostate paraissent plutôt être inhibées par la présence de glyphosate. (80)

In vitro, un lien a été mis en évidence entre l'exposition à des lignées cellulaires mammaires aux herbicides à base de glyphosate et la survenue de cancer mammaire « triple négatif », particulièrement agressif, du fait d'atteinte à un mécanisme de réparation de l'ADN. (81) Une publication de 2013 avait déjà montré in vitro l'induction de cellules cancéreuses mammaires par le glyphosate via les récepteurs aux oestrogènes, témoignant d'un effet perturbateur endocrinien. (82)

Une étude très récente montre une augmentation du nombre de cancers du sein chez les femmes présentant les plus grandes concentrations d'AMPA dans les urines. (83)

Conclusion

Voici quelques points à retenir quant aux effets sanitaires des herbicides à base de glyphosate.

Les herbicides à base de glyphosate sont les intrants les plus utilisés au monde, avec un tonnage moyen annuel de l'ordre de 826 000 tonnes par an. **Tous les milieux sont contaminés de façon importante, notamment les eaux de surfaces et l'air.**

L'exposition de l'homme est universelle, et survient à tous âges de la vie, et le glyphosate peut être quantifié chez environ 70% des individus en population générale. Les enfants sont plus exposés que les adultes. Des études démontrent également l'exposition des femmes enceintes. Les niveaux d'exposition sont encore plus élevés chez les agriculteurs.

Les effets sanitaires des herbicides à base de glyphosate sont de mieux en mieux connus.

- Les herbicides à base de glyphosate sont **neurotoxiques et altèrent le neuro- développement**. Des liens sont démontrés entre exposition anténatale au glyphosate et **autisme**. Des liens sont également démontrés entre **maladie de Parkinson** et exposition au glyphosate.

- Les herbicides à base de glyphosate sont **néphrotoxiques**, impliqués dans la survenue

d'insuffisances rénales chroniques dites « de cause inconnue », en fait une maladie nouvelle dont la pathogénie est maintenant connue.

- Les herbicides à base de glyphosate ont **une toxicité sans seuil, étant perturbateurs endocriniens et génotoxiques**. Cela signifie que les limites maximales de résidus ne protègent pas la population.

- Les herbicides à base de glyphosate sont **reprotoxiques**, entraînant de l'infertilité masculine et féminine et des fausses couches, du fait de leur caractère génotoxique et perturbateur endocrinien.

- Les herbicides à base de glyphosate ont un **effet tératogène** largement décrit, lié à une perturbation de la voie de signalisation de l'acide rétinoïque, entraînant des malformations ORL, faciales et crâniennes.

- Les herbicides à base de glyphosate sont **cancérogènes, en lien avec leur caractère génotoxique, impliqués dans la survenue des lymphomes non hodgkiniens et très probablement des myélomes. Depuis 2015, la classification cancérogène probable par le CIRC a été confirmée par les données de la littérature.**

La réduction drastique de l'usage des herbicides à base de glyphosate est une urgence sanitaire et environnementale, mais jusque-là les mesures politiques mises en place n'ont pas conduit à une réduction de l'exposition des populations.

Annexes

Définitions des acronymes utilisés

CIRC ou IARC Centre international de recherche sur le cancer

EFSA European food Safety Authority

ECHA European Chemical Agency

ANSES Agence Nationale de Sécurité Sanitaire

INSERM Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

AMPA Aminomethyl phosphonic acid

POEA polyoxyéthylène amine

LMR Limite Maximale de Résidus

AHS Agriculture Health Study

Sources institutionnelles

Monographie CIRC mars 2015 : <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol112/mono112-10.pdf>

Rapport EFSA novembre 2015 : <https://www.efsa.europa.eu/fr/efsajournal/pub/4302>

Expertise collective INSERM 2013 : <https://www.inserm.fr/actualites/rubriques/actualites-societe/pesticides-effets-sur-la-sante-une-expertise-collective-de-l-inserm>

Avis ANSES février 2016 : <https://www.anses.fr/fr/system/files/SUBCHIM2015sa0093.pdf>

Bibliographie

1. IARC Monographs Volume 112 - evaluation of five organophosphate insecticides and herbicides [Internet]. 2015 [cité 13 mars 2021] p. 92. (IARC Monographs on the evaluation on carcinogenic risk on huma,). Report No.: 112. Disponible sur: <https://monographs.iarc.who.int/wp-content/uploads/2018/06/mono112-10.pdf>
2. Review of the existing maximum residue levels for glyphosate according to Article 12 of Regulation (EC) No 396/2005. EFSA J. 2018;16(5):e05263.
3. Benbrook CM. Trends in glyphosate herbicide use in the United States and globally. Environ Sci Eur [Internet]. 2016 [cité 9 mars 2021];28(1). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5044953/>

4. Phytopharmacovigilance Glyphosate Synthèse des données de surveillance Appui scientifique et technique. ANSES; 2019 juill p. 16. Report No.: n°2017-0 4.
5. Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance glyphosate. EFSA J. 2015;13(11):4302.
6. Marliere F, Salomon M, Letinois L, Marchand C, Durif M. Résultats de la Campagne Nationale Exploratoire de mesure des résidus de Pesticides dans l'air ambiant (2018-2019). Laboratoire central de surveillance de la qualité de l'air; 2020 juin p. 535.
7. Chang F, Simcik MF, Capel PD. Occurrence and fate of the herbicide glyphosate and its degradate aminomethylphosphonic acid in the atmosphere. Environ Toxicol Chem. 2011;30(3):548-55.
8. Soletchnik P, Bouchet V, Malestroit P, Seugnet J-L, Blouin F, Radford-Knoery J, et al. Mortalité de *Crassostrea gigas* dans le bassin de Marennes Oléron. Etude physico chimique du sédiment. Etude du modèle de mortalité plat-table de *C. gigas* dans le bassin de Marennes Oléron. Etude Dynamo du projet MOREST. 1 janv 2005 [cité 9 mars 2021]; Disponible sur: <https://archimer.ifremer.fr/doc/00000/3383/>
9. Résultats exclusifs des recherches de glyphosate dans des aliments vendus en France [Internet]. Générations Futures; 2017 sept [cité 8 mars 2021] p. 9. Disponible sur: https://www.generations-futures.fr/wp-content/uploads/2017/09/rapport_glypho2_final_140917.pdf
10. Agence canadienne d'inspection des aliments. Sauvegarder grâce à la science :Dépistage du glyphosate en 2015-2016 [Internet]. 2017 avr [cité 27 févr 2019]. Disponible sur: <http://www.inspection.gc.ca/aliments/residus-chimiques-microbiologie/bulletins-d-enquete-sur-la-salubrite-des-aliments/2017-04-13/sommaire/depistage-du-glyphosate/fra/1491846907641/1491846907985>
11. Étude de l'alimentation totale infantile Tome 2 – Partie 4 Résultats relatifs aux résidus de pesticides [Internet]. ANSES; 2016 sept [cité 8 mars 2021]. Report No.: Tome 2 – Partie 4 Résultats relatifs aux résidus de pesticides. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/ERCA2010SA0317Ra-Tome2-Part4.pdf>
12. Wimmer B, Pattky M, Zada LG, Meixner M, Haderlein SB, Zimmermann H-P, et al. Capillary electrophoresis-mass spectrometry for the direct analysis of glyphosate: method development and application to beer beverages and environmental studies. Anal Bioanal Chem. 2020;412(20):4967-83.
13. Zoller O, Rhyn P, Rupp H, Zarn JA, Geiser C. Glyphosate residues in Swiss market foods: monitoring and risk evaluation. Food Addit Contam Part B Surveill. juin 2018;11(2):83-91.
14. Bøhn T, Cuhra M, Traavik T, Sanden M, Fagan J, Primicerio R. Compositional differences in soybeans on the market: Glyphosate accumulates in Roundup Ready GM soybeans. Food Chem. 15 juin 2014;153:207-15.
15. Connolly A, Coggins MA, Koch HM. Human Biomonitoring of Glyphosate Exposures: State-of-the-Art and Future Research Challenges. Toxics [Internet]. 18 août 2020 [cité 13

- mars 2021];8(3). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7560361/>
16. Gillezeau C, van Gerwen M, Shaffer RM, Rana I, Zhang L, Sheppard L, et al. The evidence of human exposure to glyphosate: a review. *Environ Health Glob Access Sci Source*. 7 janv 2019;18(1):2.
 17. Acquavella JF, Alexander BH, Mandel JS, Gustin C, Baker B, Chapman P, et al. Glyphosate biomonitoring for farmers and their families: results from the Farm Family Exposure Study. *Environ Health Perspect*. mars 2004;112(3):321-6.
 18. Gillezeau C, van Gerwen M, Shaffer RM, Rana I, Zhang L, Sheppard L, et al. The evidence of human exposure to glyphosate: a review. *Environ Health Glob Access Sci Source*. 7 janv 2019;18(1):2.
 19. Curwin BD, Hein MJ, Sanderson WT, Striley C, Heederik D, Kromhout H, et al. Pesticide dose estimates for children of Iowa farmers and non-farmers. *Environ Res*. nov 2007;105(3):307-15.
 20. Jauhiainen A, Räsänen K, Sarantila R, Nuutinen J, Kangas J. Occupational exposure of forest workers to glyphosate during brush saw spraying work. *Am Ind Hyg Assoc J*. févr 1991;52(2):61-4.
 21. Parvez S, Gerona RR, Proctor C, Friesen M, Ashby JL, Reiter JL, et al. Glyphosate exposure in pregnancy and shortened gestational length: a prospective Indiana birth cohort study. *Environ Health [Internet]*. 9 mars 2018 [cité 26 févr 2019];17. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5844093/>
 22. SPF. Biomarqueurs urinaires d'exposition aux pesticides des femmes enceintes de la cohorte Pélagie réalisée en Bretagne, France (2002-2006). Numéro hors-série : Biosurveillance humaine et santé environnementale [Internet]. [cité 15 mars 2021]. Disponible sur: </bretagne/biomarqueurs-urinaires-d-exposition-aux-pesticides-des-femmes-enceintes-de-la-cohorte-pelagie-realisee-en-bretagne-france-2002-2006-.-numero-hors>
 23. Jayasumana C, Gunatilake S, Siribaddana S. Simultaneous exposure to multiple heavy metals and glyphosate may contribute to Sri Lankan agricultural nephropathy. *BMC Nephrol*. 11 juill 2015;16:103.
 24. Conrad A, Schröter-Kermani C, Hoppe H-W, Rüter M, Pieper S, Kolossa-Gehring M. Glyphosate in German adults - Time trend (2001 to 2015) of human exposure to a widely used herbicide. *Int J Hyg Environ Health*. janv 2017;220(1):8-16.
 25. Schütte G, Eckerstorfer M, Rastelli V, Reichenbecher W, Restrepo-Vassalli S, Ruohonen-Lehto M, et al. Herbicide resistance and biodiversity: agronomic and environmental aspects of genetically modified herbicide-resistant plants. *Environ Sci Eur*. 2017;29(1):5.
 26. Shehata AA, Schrödl W, Aldin AA, Hafez HM, Krüger M. The effect of glyphosate on potential pathogens and beneficial members of poultry microbiota in vitro. *Curr Microbiol*. avr 2013;66(4):350-8.
 27. Motta EVS, Raymann K, Moran NA. Glyphosate perturbs the gut microbiota of honey bees.

Proc Natl Acad Sci U S A. 9 oct 2018;115(41):10305-10.

28. Soso AB, Barcellos LJG, Ranzani-Paiva MJ, Kreutz LC, Quevedo RM, Anziliero D, et al. Chronic exposure to sub-lethal concentration of a glyphosate-based herbicide alters hormone profiles and affects reproduction of female Jundiá (*Rhamdia quelen*). *Environ Toxicol Pharmacol.* mai 2007;23(3):308-13.
29. Navarro-Martín L, Lanctôt C, Jackman P, Park BJ, Doe K, Pauli BD, et al. Effects of glyphosate-based herbicides on survival, development, growth and sex ratios of wood frogs (*Lithobates sylvaticus*) tadpoles. I: chronic laboratory exposures to VisionMax®. *Aquat Toxicol Amst Neth.* sept 2014;154:278-90.
30. Wagner N, Müller H, Viertel B. Effects of a commonly used glyphosate-based herbicide formulation on early developmental stages of two anuran species. *Environ Sci Pollut Res.* janv 2017;24(2):1495-508.
31. Mertens M, Höss S, Neumann G, Afzal J, Reichenbecher W. Glyphosate, a chelating agent—relevant for ecological risk assessment? *Environ Sci Pollut Res Int.* 2018;25(6):5298-317.
32. Newman MM, Hoilett N, Lorenz N, Dick RP, Liles MR, Ramsier C, et al. Glyphosate effects on soil rhizosphere-associated bacterial communities. *Sci Total Environ.* 1 févr 2016;543(Pt A):155-60.
33. Langrand J, Blanc-Brisset I, Boucaud-Maitre D, Puskarczyk E, Nisse P, Garnier R, et al. Sévérité des intoxications aiguës par des herbicides à base de glyphosate contenant de la POEA. *Toxicol Anal Clin.* 1 mai 2019;31(2, Supplement):S45.
34. Thakur DS, Khot R, Joshi PP, Pandharipande M, Nagpure K. Glyphosate Poisoning with Acute Pulmonary Edema. *Toxicol Int.* 2014;21(3):328-30.
35. Seok S-J, Park J-S, Hong J-R, Gil H-W, Yang J-O, Lee E-Y, et al. Surfactant volume is an essential element in human toxicity in acute glyphosate herbicide intoxication. *Clin Toxicol Phila Pa.* déc 2011;49(10):892-9.
36. Jarrell ZR, Ahammad MU, Benson AP. Glyphosate-based herbicide formulations and reproductive toxicity in animals. *Vet Anim Sci.* déc 2020;10:100126.
37. Ingaramo P, Alarcón R, Muñoz-de-Toro M, Luque EH. Are glyphosate and glyphosate-based herbicides endocrine disruptors that alter female fertility? *Mol Cell Endocrinol.* 1 déc 2020;518:110934.
38. Garry VF, Harkins ME, Erickson LL, Long-Simpson LK, Holland SE, Burroughs BL. Birth defects, season of conception, and sex of children born to pesticide applicators living in the Red River Valley of Minnesota, USA. *Environ Health Perspect.* juin 2002;110 Suppl 3:441-9.
39. Dallegrave E, Mantese FD, Oliveira RT, Andrade AJM, Dalsenter PR, Langeloh A. Pre- and postnatal toxicity of the commercial glyphosate formulation in Wistar rats. *Arch Toxicol.* sept 2007;81(9):665-73.
40. Manservigi F, Lesseur C, Panzacchi S, Mandrioli D, Falcioni L, Bua L, et al. The Ramazzini

Institute 13-week pilot study glyphosate-based herbicides administered at human-equivalent dose to Sprague Dawley rats: effects on development and endocrine system. *Environ Health Glob Access Sci Source*. 12 mars 2019;18(1):15.

41. Savitz DA, Arbuckle T, Kaczor D, Curtis KM. Male pesticide exposure and pregnancy outcome. *Am J Epidemiol*. 15 déc 1997;146(12):1025-36.
42. Richard S, Moslemi S, Sipahutar H, Benachour N, Seralini G-E. Differential effects of glyphosate and roundup on human placental cells and aromatase. *Environ Health Perspect*. juin 2005;113(6):716-20.
43. Bonfanti P, Saibene M, Bacchetta R, Mantecca P, Colombo A. A glyphosate micro-emulsion formulation displays teratogenicity in *Xenopus laevis*. *Aquat Toxicol Amst Neth*. févr 2018;195:103-13.
44. Paganelli A, Gnazzo V, Acosta H, López SL, Carrasco AE. Glyphosate-Based Herbicides Produce Teratogenic Effects on Vertebrates by Impairing Retinoic Acid Signaling. *Chem Res Toxicol*. 18 oct 2010;23(10):1586-95.
45. Krief S, Berny P, Gumisiriza F, Gross R, Demeneix B, Fini JB, et al. Agricultural expansion as risk to endangered wildlife: Pesticide exposure in wild chimpanzees and baboons displaying facial dysplasia. *Sci Total Environ*. nov 2017;598:647-56.
46. López SL, Aiassa D, Benítez-Leite S, Lajmanovich R, Mañas F, Poletta G, et al. Pesticides Used in South American GMO-Based Agriculture. In: *Advances in Molecular Toxicology* [Internet]. Elsevier; 2012 [cité 4 nov 2018]. p. 41-75. Disponible sur: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444593894000021>
47. Carrasco A. Teratogenesis by glyphosate based herbicides and other pesticides. Relationship with the retinoic acid pathway. :113-7.
48. GRATALOUP S. Nous portons plainte contre les fabricants de glyphosate au nom de notre fils Theo [Internet]. Club de Mediapart. [cité 17 mars 2021]. Disponible sur: <https://blogs.mediapart.fr/sabine-grataloup/blog/141017/nous-portons-plainte-contre-les-fabricants-de-glyphosate-au-nom-de-notre-fils-theo>
49. Potřebić O, Jović-Stosić J, Vucinić S, Tadić J, Radulac M. [Acute glyphosate-surfactant poisoning with neurological sequels and fatal outcome]. *Vojnosanit Pregl*. sept 2009;66(9):758-62.
50. Barbosa ER, Leiros da Costa MD, Bacheschi LA, Scaff M, Leite CC. Parkinsonism after glycine-derivate exposure. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. mai 2001;16(3):565-8.
51. Eriguchi M, Iida K, Ikeda S, Osoegawa M, Nishioka K, Hattori N, et al. Parkinsonism Relating to Intoxication with Glyphosate. *Intern Med Tokyo Jpn*. 1 juill 2019;58(13):1935-8.
52. Roy NM, Carneiro B, Ochs J. Glyphosate induces neurotoxicity in zebrafish. *Environ Toxicol Pharmacol*. mars 2016;42:45-54.
53. Pu Y, Chang L, Qu Y, Wang S, Tan Y, Wang X, et al. Glyphosate exposure exacerbates the dopaminergic neurotoxicity in the mouse brain after repeated administration of MPTP.

Neurosci Lett. 21 juin 2020;730:135032.

54. Samsel A, Seneff S. Glyphosate, pathways to modern diseases III: Manganese, neurological diseases, and associated pathologies. *Surg Neurol Int.* 2015;6:45.
55. Nevison CD. A comparison of temporal trends in United States autism prevalence to trends in suspected environmental factors. *Environ Health Glob Access Sci Source.* 5 sept 2014;13:73.
56. von Ehrenstein OS, Ling C, Cui X, Cockburn M, Park AS, Yu F, et al. Prenatal and infant exposure to ambient pesticides and autism spectrum disorder in children: population based case-control study. *BMJ.* 20 mars 2019;364:1962.
57. Ongono JS, Béranger R, Baghdadli A, Mortamais M. Pesticides used in Europe and autism spectrum disorder risk: can novel exposure hypotheses be formulated beyond organophosphates, organochlorines, pyrethroids and carbamates? - A systematic review. *Environ Res.* août 2020;187:109646.
58. de Araujo JSA, Delgado IF, Paumgartten FJR. Glyphosate and adverse pregnancy outcomes, a systematic review of observational studies. *BMC Public Health [Internet].* déc 2016 [cité 4 nov 2018];16(1). Disponible sur: <http://bmcpublichealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12889-016-3153-3>
59. Cattani D, de Liz Oliveira Cavalli VL, Heinz Rieg CE, Domingues JT, Dal-Cim T, Tasca CI, et al. Mechanisms underlying the neurotoxicity induced by glyphosate-based herbicide in immature rat hippocampus: involvement of glutamate excitotoxicity. *Toxicology.* 5 juin 2014;320:34-45.
60. Gallegos CE, Bartos M, Bras C, Gumilar F, Antonelli MC, Minetti A. Exposure to a glyphosate-based herbicide during pregnancy and lactation induces neurobehavioral alterations in rat offspring. *Neurotoxicology.* mars 2016;53:20-8.
61. Pu Y, Yang J, Chang L, Qu Y, Wang S, Zhang K, et al. Maternal glyphosate exposure causes autism-like behaviors in offspring through increased expression of soluble epoxide hydrolase. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 26 mai 2020;117(21):11753-9.
62. Dechartres J, Pawluski JL, Gueguen M-M, Jablaoui A, Maguin E, Rhimi M, et al. Glyphosate and glyphosate-based herbicide exposure during the peripartum period affects maternal brain plasticity, maternal behaviour and microbiome. *J Neuroendocrinol.* sept 2019;31(9):e12731.
63. Jayasumana C, Gunatilake S, Senanayake P. Glyphosate, hard water and nephrotoxic metals: are they the culprits behind the epidemic of chronic kidney disease of unknown etiology in Sri Lanka? *Int J Environ Res Public Health.* 20 févr 2014;11(2):2125-47.
64. Gunarathna S, Gunawardana B, Jayaweera M, Manatunge J, Zoysa K. Glyphosate and AMPA of agricultural soil, surface water, groundwater and sediments in areas prevalent with chronic kidney disease of unknown etiology, Sri Lanka. *J Environ Sci Health B.* 2018;53(11):729-37.

65. Gunatilake S, Seneff S, Orlando L. Glyphosate's Synergistic Toxicity in Combination with Other Factors as a Cause of Chronic Kidney Disease of Unknown Origin. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. août 2019 [cité 15 mars 2021];16(15). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6695815/>
66. Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à la saisine glyphosate n° 2015-SA-0093 [Internet]. ANSES; 2016 févr [cité 15 mars 2021]. Report No.: Avis de l'Anses Saisine n° 2015-SA-0093. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/SUBCHIM2015sa0093.pdf>
67. Pesticides : Effets sur la santé, une expertise collective de l'Inserm [Internet]. 2013 [cité 15 mars 2021]. Disponible sur: <https://presse.inserm.fr/pesticides-effets-sur-la-sante-une-expertise-collective-de-linserm/8463/>
68. Marc J, Mulner-Lorillon O, Boulben S, Hureau D, Durand G, Bellé R. Pesticide Roundup provokes cell division dysfunction at the level of CDK1/cyclin B activation. *Chem Res Toxicol.* mars 2002;15(3):326-31.
69. Marc J, Mulner-Lorillon O, Bellé R. Glyphosate-based pesticides affect cell cycle regulation. *Biol Cell.* avr 2004;96(3):245-9.
70. Bolognesi C, Carrasquilla G, Volpi S, Solomon KR, Marshall EJP. Biomonitoring of genotoxic risk in agricultural workers from five colombian regions: association to occupational exposure to glyphosate. *J Toxicol Environ Health A.* 2009;72(15-16):986-97.
71. Mañas F, Peralta L, Raviolo J, García Ovando H, Weyers A, Ugnia L, et al. Genotoxicity of AMPA, the environmental metabolite of glyphosate, assessed by the Comet assay and cytogenetic tests. *Ecotoxicol Environ Saf.* mars 2009;72(3):834-7.
72. Portier CJ. A comprehensive analysis of the animal carcinogenicity data for glyphosate from chronic exposure rodent carcinogenicity studies. *Environ Health.* déc 2020;19(1):18.
73. Portier CJ, Armstrong BK, Baguley BC, Baur X, Belyaev I, Bellé R, et al. Differences in the carcinogenic evaluation of glyphosate between the International Agency for Research on Cancer (IARC) and the European Food Safety Authority (EFSA). *J Epidemiol Community Health.* août 2016;70(8):741-5.
74. Wang L, Deng Q, Hu H, Liu M, Gong Z, Zhang S, et al. Glyphosate induces benign monoclonal gammopathy and promotes multiple myeloma progression in mice. *J Hematol Oncol J Hematol Oncol.* 5 juill 2019;12(1):70.
75. Zhang L, Rana I, Shaffer RM, Taioli E, Sheppard L. Exposure to Glyphosate-Based Herbicides and Risk for Non-Hodgkin Lymphoma: A Meta-Analysis and Supporting Evidence. *Mutat Res.* 2019;781:186-206.
76. Leon ME, Schinasi LH, Lebailly P, Freeman LEB, Nordby K-C, Ferro G, et al. Pesticide use and risk of non-Hodgkin lymphoid malignancies in agricultural cohorts from France, Norway and the USA: a pooled analysis from the AGRICOH consortium. *Int J Epidemiol.* oct 2019;48(5):1519.

77. Chang ET, Delzell E. Systematic review and meta-analysis of glyphosate exposure and risk of lymphohematopoietic cancers. *J Environ Sci Health B*. 2016;51(6):402-34.
78. Benbrook CM. How did the US EPA and IARC reach diametrically opposed conclusions on the genotoxicity of glyphosate-based herbicides? *Environ Sci Eur* [Internet]. déc 2019 [cité 22 mars 2019];31(1). Disponible sur: <https://enveurope.springeropen.com/articles/10.1186/s12302-018-0184-7>
79. Doğanlar O, Doğanlar ZB, Kurtdere AK, Chasan T, Ok ES. Chronic exposure of human glioblastoma tumors to low concentrations of a pesticide mixture induced multidrug resistance against chemotherapy agents. *Ecotoxicol Environ Saf*. 1 oct 2020;202:110940.
80. Li Q, Lambrechts MJ, Zhang Q, Liu S, Ge D, Yin R, et al. Glyphosate and AMPA inhibit cancer cell growth through inhibiting intracellular glycine synthesis. *Drug Des Devel Ther*. 2013;7:635-43.
81. Stur E, Aristizabal-Pachon AF, Peronni KC, Agostini LP, Waigel S, Chariker J, et al. Glyphosate-based herbicides at low doses affect canonical pathways in estrogen positive and negative breast cancer cell lines. Ahmad A, éditeur. *PLOS ONE*. 11 juill 2019;14(7):e0219610.
82. Thongprakaisang S, Thiantanawat A, Rangkadilok N, Suriyo T, Satayavivad J. Glyphosate induces human breast cancer cells growth via estrogen receptors. *Food Chem Toxicol Int J Publ Br Ind Biol Res Assoc*. sept 2013;59:129-36.
83. Franke AA, Li X, Shvetsov YB, Lai JF. Pilot study on the urinary excretion of the glyphosate metabolite aminomethylphosphonic acid and breast cancer risk: The Multiethnic Cohort study. *Environ Pollut Barking Essex* 1987. 1 mars 2021;277:116848.