

# Présentation Glyphosate

Vincent Turries

17 novembre 2018

Cercle Zététique

« .....Le glyphosate est un terrible poison qui attaque la biodiversité et ruine la santé des humains qui y sont exposés, et d'ailleurs l'OMS dit qu'il est cancérigène. Et si on continue de l'utiliser, c'est uniquement à cause du terrible pouvoir d'influence des lobbys de l'agrochimie qui contrôlent l'EFSA et le Parlement français..... ».

# Glyphosate: Une question très (trop) vaste .....

- Alimentation et santé publique...
- Types d'agriculture ... organisation, pratiques culturales, compétitivité ...
- Des questions scientifiques complexes: mode d'action et métabolisme de la plante, du sol, des microorganismes, toxicité .....
- Impacts environnementaux, érosion, qualités des sols, pollution...
- Réglementations, résidus...
- Questions politiques, transparence, lobbying...

# Un objectif limité.....

---

Apporter des éléments d'éclairage

Des balises pour rationaliser le débat

Alimenter un esprit critique

# Le film en accéléré .....

Acte 1: 1974 - une grande avancée

Acte 2 : jusqu'en 1996 – le développement « normal »

Acte 3 : le formidable accélérateur = OGM → 1<sup>ier</sup>  
herbicide mondial

Acte 4 : L'ennemi public n° 1 = OGM, Monsanto

Acte 5 : « groupe 2A carcinogène probable »

Acte 6 : les politiques réagissent .....

# Organisation du débat

- ◆ Qu'est ce que le Glyphosate ?
  - ◆ Les usages
  - ◆ Le profil toxicologique; la controverse
- Le débat.....

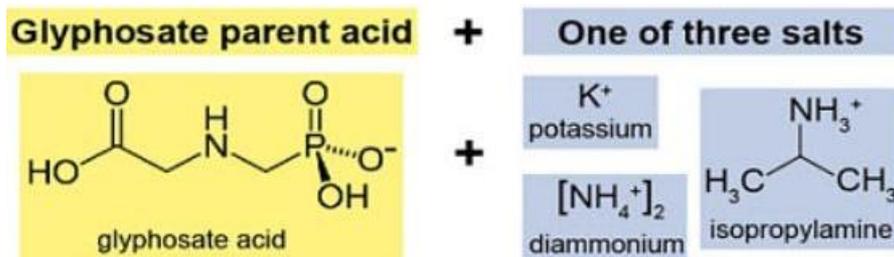
Je n'aborde pas certaines questions importantes telles que:

Effets des adjuvants

Les métabolites (AMPA)

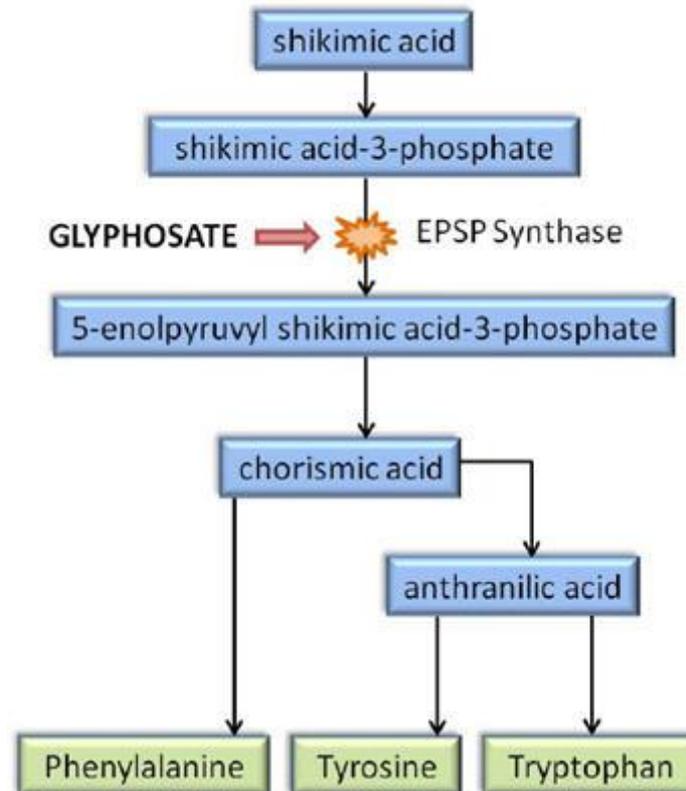
Impact environnemental....

# Qu'est que le Glyphosate ?



- Découvert dans les années 1950 par le chimiste suisse Henri Martin.
- Très soluble dans l'eau (12 gr/l) et très polaire
- Chélateur de métaux , utilisée pour enlever des dépôts minéraux dans des tuyauteries,
- Herbicide total (brevet déposé par Monsanto en 1974)
- Action antibiotique (brevet déposé par Monsanto en 2010)
- Dans les sols, il est assez rapidement adsorbé, et cette adsorption (plus ou moins importante selon le pH) le rend normalement assez peu mobile.
- Pour accroître sa solubilité et son passage dans la plante et la sève, les industriels le préparent souvent sous forme de sel d'isopropylamine (Roundup), polyoxyéthylène amine (Tallow amine ou POEA) . Des additifs lui sont ajoutés pour le fixer sur les plantes.

# Mode d'action du Glyphosate



# Mode d'action du Glyphosate



Voie de l'acide shikimique = voie aboutissant à la biosynthèse de certains acides aminés aromatiques.

Cette voie est présente chez des bactéries, des mycètes, des algues, des protistes et des plantes, mais est absente chez les animaux.

L'acide shikimique est le précurseur :

- Phénylalanine, tyrosine, acides aminés aromatiques ;
- Indole, des dérivés de l'indole, tryptophane ;
- Nombreux alcaloïdes ; métabolites aromatiques
- Tanins ; Lignine ; Acide salicylique

# Son mode d'action



Le glyphosate est un herbicide non sélectif absorbé par les feuilles.

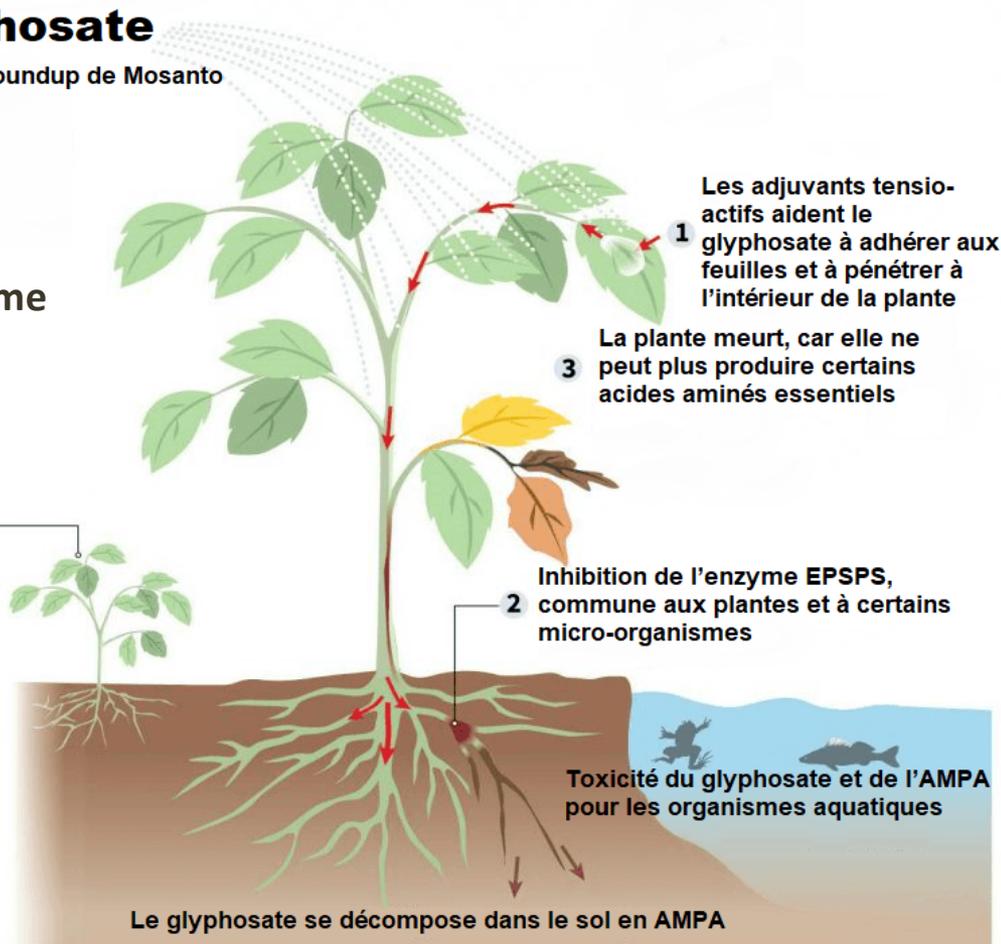
## Glyphosate

Principe actif de l'herbicide Roundup de Monsanto

Le Glyphosate est transporté dans le phloème

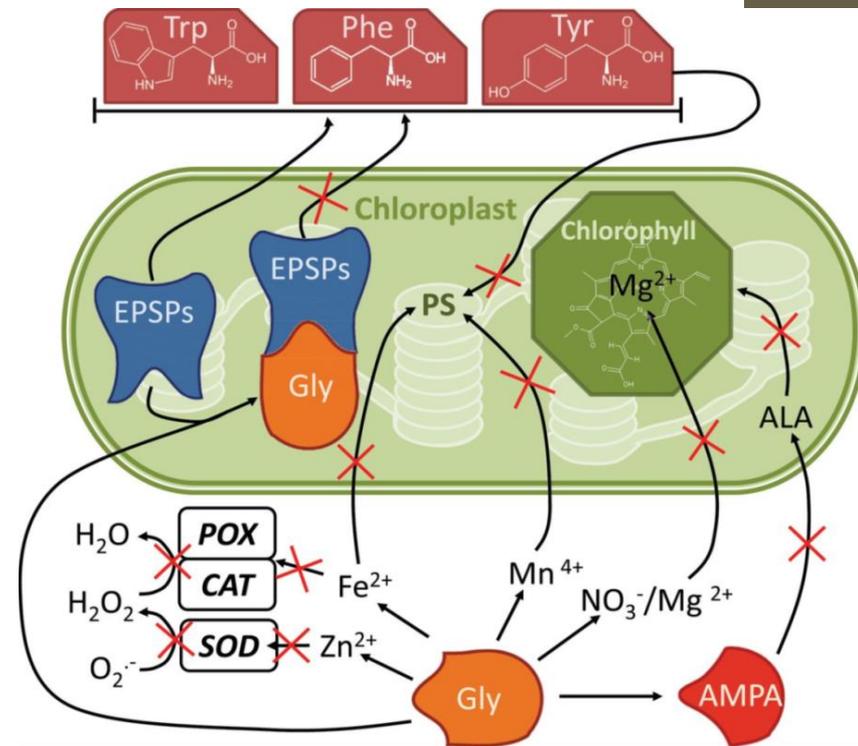
Des résistances au glyphosate apparaissent chez certaines plantes adventices

Des plantes (soja, maïs...) ont été génétiquement modifiés pour tolérer le glyphosate



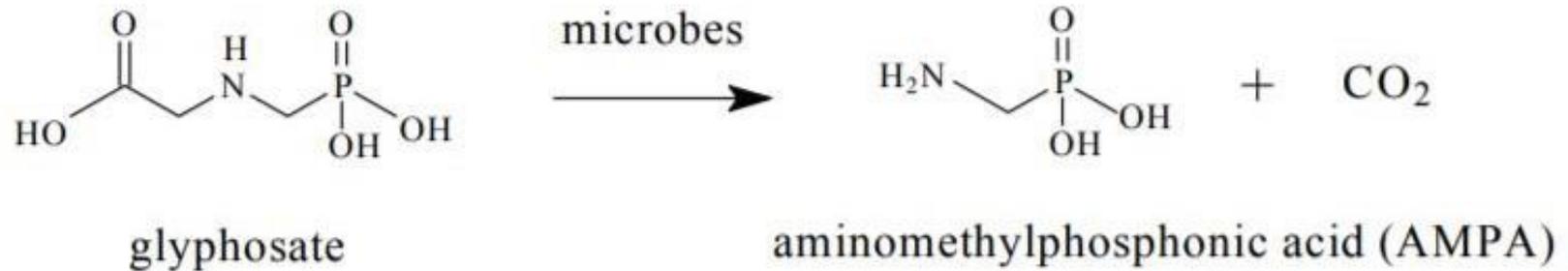
# Le Glyphosate impacte le métabolisme de la plante à de multiples niveaux.....

- Main effect of glyphosate = inhibition of aromatic amino acid production.
- Can affect photosynthesis by depriving Tyr content and chelating metal ions important to photosystem (PS)
- Metal chelation deprives cells of important co-factors needed for enzymatic antioxidant system (SOD, CAT, POX), leading to oxidative stress by accumulation of ROS [superoxide ( $O_2^-$ ) and hydrogen peroxide ( $H_2O_2$ )].
- AMPA can inhibit photosynthesis by inhibiting the synthesis of ALA, an important precursor of chlorophylls



From: Alteration of plant physiology by glyphosate and its by-product aminomethylphosphonic acid: an overview - J Exp Bot. 2014;65(17):4691-4703. doi:10.1093/jxb/eru269

# Dégradation du Glyphosate dans le sol et dans certaines plantes



Glyphosate is degraded to AMPA by microbial metabolism  
Compiled by the Working Group

## Autre métabolite: Glyoxylate

L'AMPA a aussi des origines non agricoles en tant que métabolite des phosphonates utilisés dans :

- les systèmes de réfrigération et de refroidissement des moteurs,
- de traitements des eaux de refroidissement,
- les détergents industriels et domestiques,
- les lessives (comme adjuvants anticalcaires)

# Production / généralités



- Glyphosate is manufactured by at least 91 producers in 20 countries, including 53 in China, 9 in India, 5 in the USA,
- China currently produces > 40% of the global supply of glyphosate.
- Glyphosate was registered in over 130 countries (2010)
- 1<sup>st</sup> herbicide in the world
- Annual volume ~ 840 000 tons in 2016
- Production and use of glyphosate have risen dramatically due to the expiry of patent protection (1991 - 2000) with:
  - increased promotion of non-till agriculture,
  - introduction in 1996 of GMO glyphosate-tolerant crop varieties

# Usages / caractéristiques générales



- Non-sélectif : efficace contre pratiquement toutes les adventices et en particulier les vivaces (chiendent...).
- Détruit les parties en croissance: aériennes (méristèmes) et souterraines (rhizomes)
- Actif seulement sur les parties foliaires; non actif sur les parties ligneuses
- Nécessité de traiter les adventices présentes et développées (désherbage « à vue »); dosage à ajuster en fonction du type de flore.
- Perd son activité désherbante lorsque le produit a atteint le sol. Possibilité de semer quelques jours après le désherbage sans risque pour la culture.

# Usages / Généralités



- Doses d'utilisation: 500 à > 2000 gr AI /ha
- Interculture: préparation des semis → usage important en Europe
- Cultures sans labour :
  - Réduction des interventions mécaniques → réduction des couts
  - Réduction de l'érosion
  - Respect de la structure du sol, des microorganismes, de la faune du sol...
- Désherbages en interrangs des vergers, des vignes
- Utilisation en pré-récolte : pour accélérer la maturité (blé, tournesol, colza, orge d'hiver, betterave sucrière, lentilles...)
- Désherbage des OGMs : maïs, soja, coton, canola .... → > 60% utilisation monde
- Entretien des zones non cultivées, des routes, des allées de jardins, des friches, des voies de chemin de fer → ~20% utilisation monde
- Mais ....apparition d'adventices résistantes...

# Mise en place d'une culture selon les méthodes traditionnelles

Récolte de la culture précédente  
Ex: blé d'hiver moissonné en juillet



Levée des graines semées et déroulement du cycle végétatif de la plante cultivée



Déchaumage  
1 à 3 passages



Labour  
1 passage



Semis : 1 passage avec un semoir traditionnel



Préparation du lit de semences  
1 ou plusieurs passages d'outils

# Mise en place d'une culture selon les méthodes de semis direct

Récolte de la culture précédente  
Ex: blé d'hiver moissonné en juillet



Traitement au glyphosate en fonction de la nature des adventices apparues et de leur dynamique de levée : 1 passage



Semis direct : 1 passage avec un semoir spécifique

## Principaux avantages

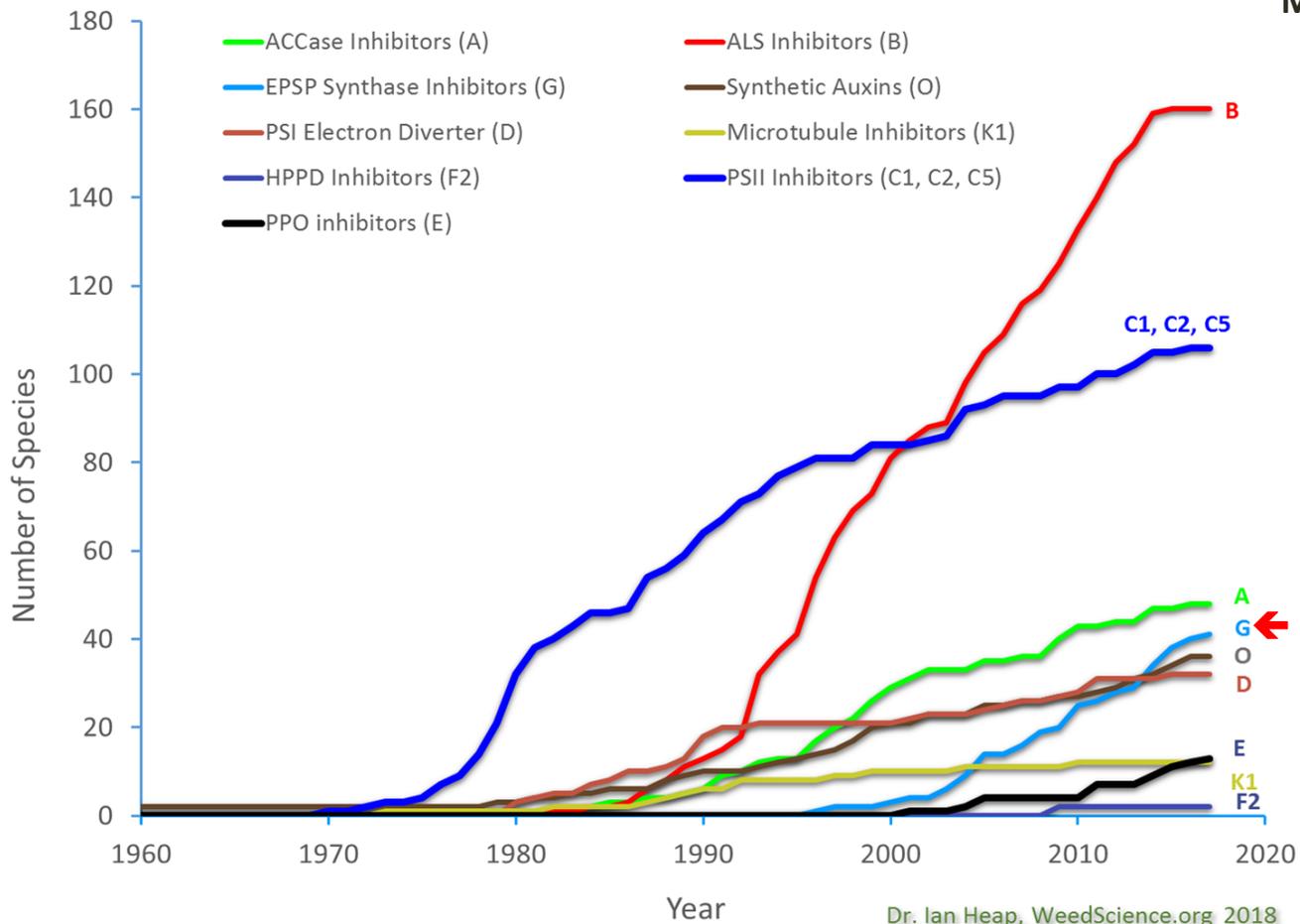
- Coût du travail et pénibilité réduits
- Moindre dépense en carburants et en usure du matériel
- Levée rapide des semis et moindre sensibilité à la sécheresse
- Diminution de l'érosion pluviale et éolienne
- Réduction de la minéralisation de la matière organique
- Favorise la vie des sols

Levée rapide des graines semées et déroulement du cycle végétatif de la plante cultivée

# Plantes résistantes au Glyphosate



# Resistant Species for Several Herbicide Sites of Action (HRAC Codes)

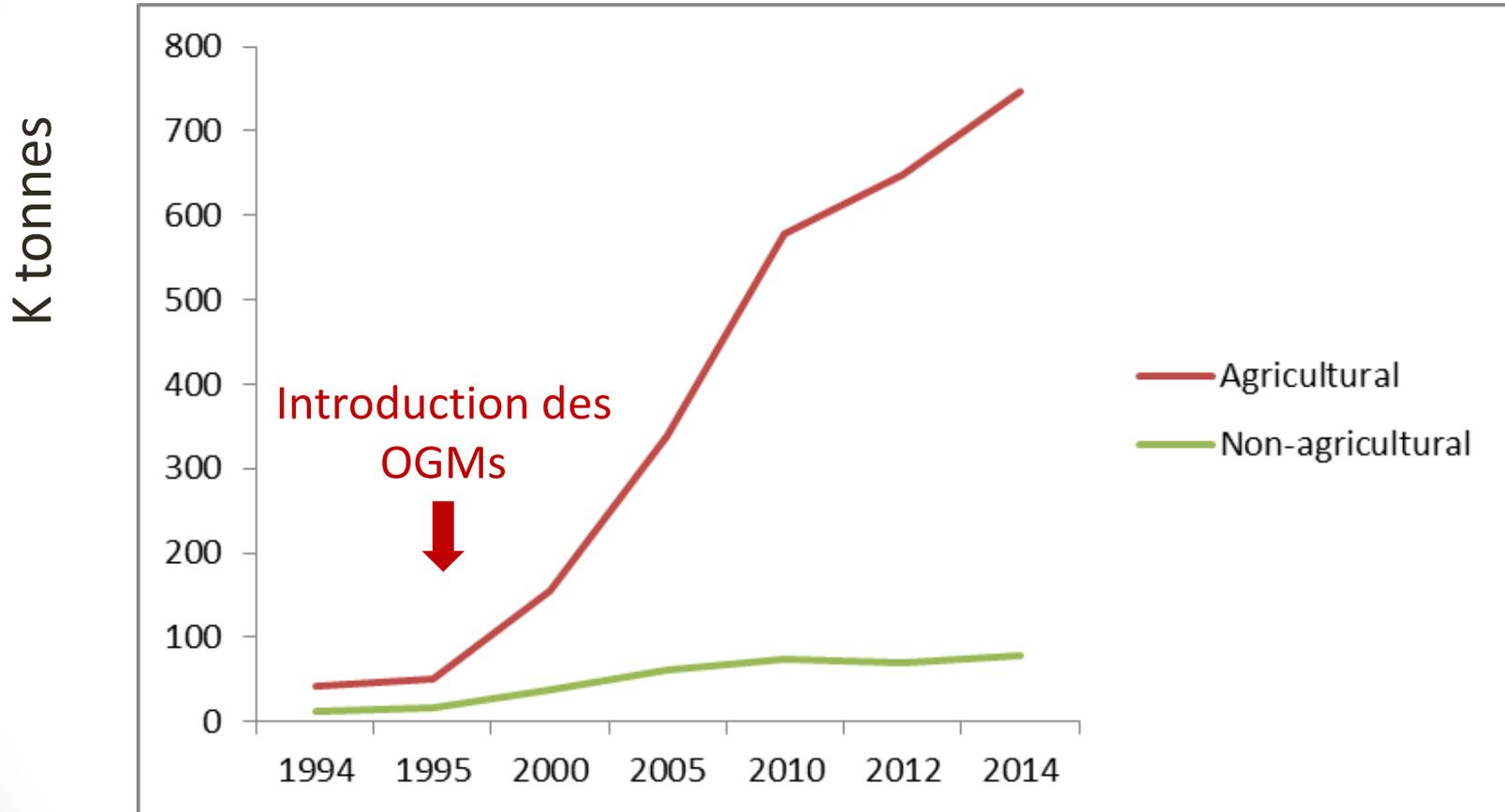


Mécanismes de résistance:

- Mutation de la cible
- Amplification du gène
- Détoxification de la molécule active

← Glyphosate

# Glyphosate World Uses (matière active)

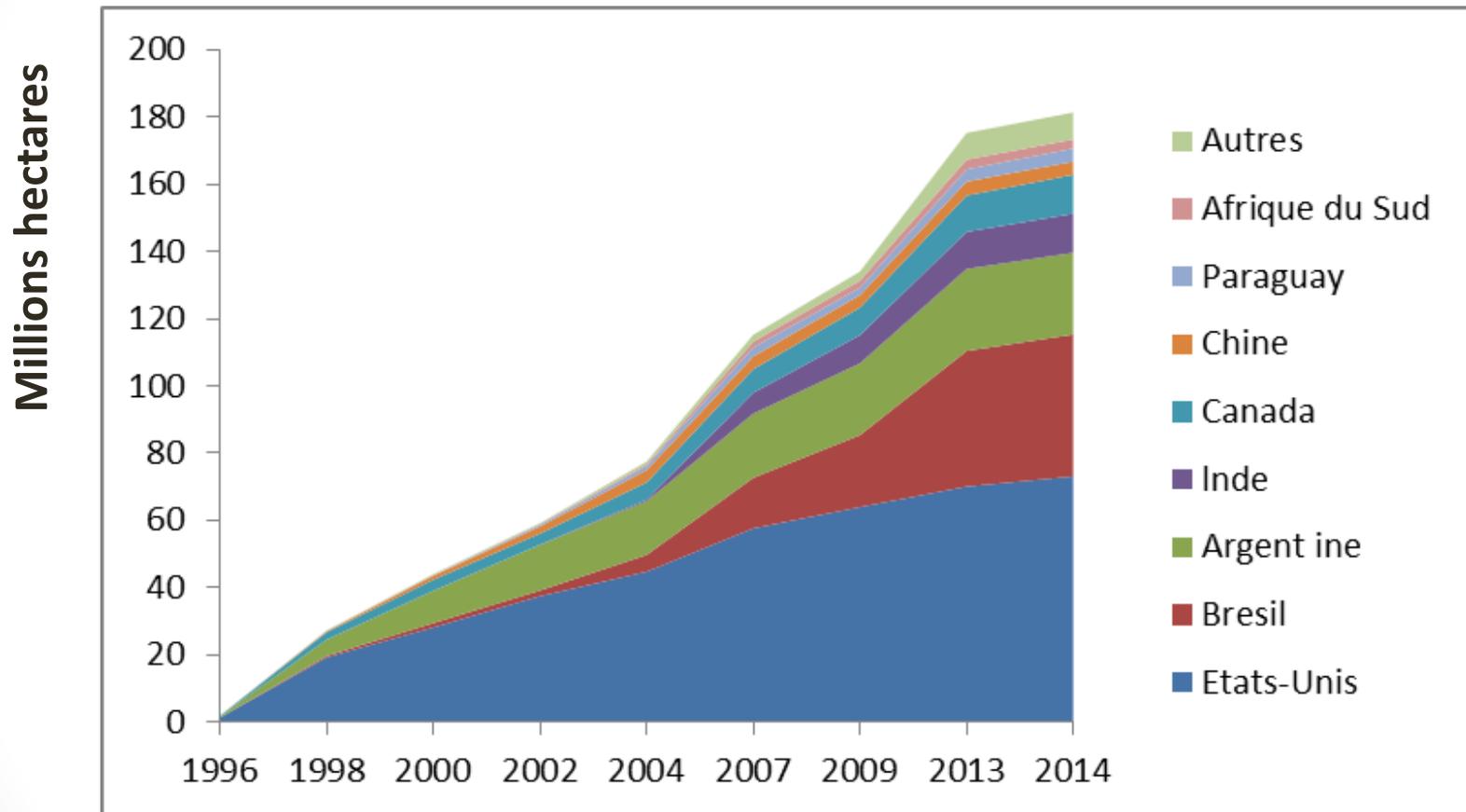


Aujourd'hui :

~ 850 K tonnes AI → ~ 550 millions ha → ~ 35% surface arable monde (~500/~1500 millions ha)

# Cultures OGMs (monde)

## Maïs - Soja - Coton - Canola



200 millions hectares x ~1,5-2 kg/ha = ~350 K tonnes de glyphosate (MA)

# Glyphosate use on herbicide-tolerant (HT) crops and all crops

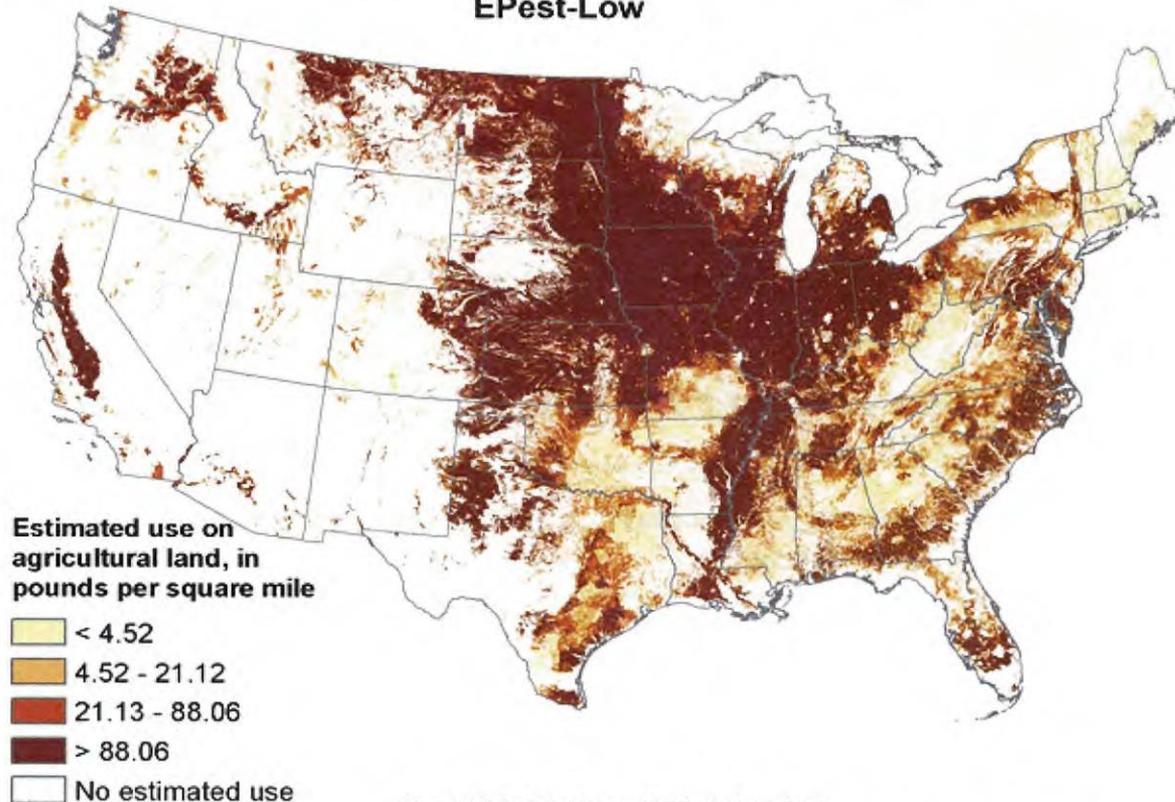
	2010	2012
<b>Cotton</b>	<b>9</b>	<b>10</b>
North America	6	6
Rest of world	3	3
<b>Maize</b>	<b>48</b>	<b>70</b>
North America	26	31
Rest of World	22	39
<b>Soybeans</b>	<b>224</b>	<b>265</b>
North America	42	44
Rest of world	182	222
<b>Canola</b>	<b>14</b>	<b>19</b>
North America	0-4	1
Rest of world	13	18
<b>Global use on HT crops</b>	<b>294</b>	<b>363</b>
<b>Global use on All crops</b>	<b>578</b>	<b>649</b>
<b>Percent use on HT crops (96)</b>	<b>51%</b>	<b>56%</b>

K Tons of  
glyphosate AI

← Argentina, Brazil...

# USA Glyphosate usage areas

Estimated Agricultural Use for Glyphosate, 2012  
EPest-Low



Source: U.S. Geological Survey. 2012 Pesticide Use Maps.  
[https://water.usgs.gov/nawqa/pnsp/usage/maps/show\\_map.php?year=2012&map=GLYPHOSATE&hilo=L](https://water.usgs.gov/nawqa/pnsp/usage/maps/show_map.php?year=2012&map=GLYPHOSATE&hilo=L)

**88,06 lb/sq mile = 0,16 kg/ha**

# Le glyphosate est-il remplaçable ?

## France : les alternatives au glyphosate – INRA Nov 2017 Rapport INRA Extraits.....

- La destruction physique par le **désherbage mécanique et le travail superficiel** du sol.
- **Le labour** pour assurer la destruction par enfouissement de l'ensemble de la végétation.
- **Une somme de stratégies d'évitement partiel** dont le recours au gel hivernal des couverts intermédiaires, *via* le choix des espèces adaptées, ou l'utilisation d'agro-équipements spécifiques permettant le hachage de la végétation.
- **La culture sous mulchs vivants**, qui induit une modification profonde de la flore adventice et une limitation des adventices vivaces ou problématiques.
- **L'utilisation ciblée d'autres herbicides homologués** (mais qui peuvent avoir des profils tox/écotox plus défavorables que celui du glyphosate), pourra être nécessaire pendant une période de transition pour traiter les adventices vivaces qui résisteraient aux options précédentes.

**Pas de réelle solution à court terme** → la disparition du Glyphosate entrainera une modification profonde de certaines pratiques culturales; avec le risque de rendre certains secteurs de l'agriculture française moins compétitive

# Le rapport INRA sur le glyphosate

Remis le 30 novembre 2017 suite à une saisine du gouvernement en date du 2 novembre.

	MATURITE	FAISABILITE	EFFICACITE											
			Vivaces dicotylédones	Vivaces graminées	Interculture dicotylédones	Interculture graminées	Semis direct interculture dicotylédones	Semis direct interculture graminées	Interculture couvert végétal	Semis direct interculture couvert végétal	Semis direct couvert permanent	Destruction des prairies	Régulation des couverts (jachères)	
Glyphosate (x)			*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Nouv. herbicides (x)			*	*	*1	*	*1	*	*	*	*	*	*	*
Subst. naturelles (x <sub>b</sub> )			*	*	*2	*2	*2	*2	*2	*2	*2	*	*2	*2
Pureté semences (P)			**	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**
Nettoyage mat. (P)			**	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**
Menues pailles (P)			**	**	**	**3	**	**3	**	**	**	**	**	**
Bordures/haies (P)			**	**	**4	**4	**4	**4	**4	**4	**4	**4	**4	**4
Compostage (P)			**	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**
Rotation/espèces (A)			**	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**
Choix variétal (A)			§	§	§	§	§	§	§	§	§	§	§	§
Date de semis (A)			§	§	*6	*6	*6	*6	*6	*6	*6	*6	*6	*6
Densité semis (A)			§	§	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Fertilisation (A)			§	§	§	§	§	§	§	§	§	§	§	§
Labour (A)			*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Faux semis (A)			*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Roulage et gel (φ)			*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Broyage (φ)			*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Robots (φ)			*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*

Tableau 8. Analyse des potentialités de différentes méthodes pour maîtriser les plantes adventives et les couverts en grande culture. Chaque méthode est caractérisée par son niveau de maturité technologique (M), sa facilité de mise en œuvre (F), et son efficacité (E). Les codes couleurs suivants sont utilisés pour chacun des trois critères. Niveau de maturité technologique ; vert foncé : déjà commercialisé et/ou utilisé ; vert clair : a démontré son efficacité dans de nombreux cas ; orange : méthode validée dans des conditions expérimentales particulières ; jaune : preuve de concept fournie, phase de recherche active ; rouge : plus bas niveau, les principes de bases sont uniquement formalisés. Faisabilité et l'efficacité ; vert foncé : très élevée ; vert clair : élevée ; orange : moyenne ; jaune : mauvaise ; rouge : très mauvaise. Les codes couleurs des cellules divisées en deux indiquent les classes extrêmes encadrant la variabilité du critère concerné. En gris : non concerné.

\* : effet sur l'année n, directement sur la culture quel que soit le niveau d'infestation ; \*\* : effet à terme ou contribution au maintien d'un faible stock semencier.

## Un exemple d'analyse d'impact:

### Impact de la suppression du glyphosate évalué par le cabinet Stedwart Redqueen

Country	Crop	Area affected	Short-term yield	Short-term yield	Source
			(change %)	(change %)	
			LOW	HIGH	
Germany	Wheat	37%	-7%	-22%	Landwirtschaftskammer Nordrhein-Westfalen
Germany	Barley	37%	-7%	-22%	University of Göttingen
Germany	Potatoes	37%	-1%	-1%	Landwirtschaftskammer Nordrhein-Westfalen
Germany	OSR	37%	-7%	-22%	Landwirtschaftskammer Nordrhein-Westfalen
Germany	Sugar beet		-3%	-5%	Landwirtschaftskammer Nordrhein-Westfalen
France	Wheat		-7%	-14%	Arvalis
France	Barley		-8%	-15%	Arvalis
France	Potatoes		-4%	-7%	Arvalis
France	Sugar beet		0%		Institut Technique de la Betterave

#### France:

Use of glyphosate in the staple crops → 4 to 7 Mt higher and generates € 1 to 1.6 billion more value per year than otherwise.

# Le profil toxicologique



- Est-il dangereux ?
- Que faut-il penser des nombreuses études et des conclusions souvent contradictoires ?
- Quels sont les risques avérés (exposition )?
- .....

# .....des discussions sans fin



- Depuis 40 ans, des centaines d'études sur la matière active et sur les formulations; Quelques études épidémiologiques;
- Parfois il est difficile de comprendre ce qui a été réellement testé et la pertinence des résultats: matière active ou formulation, test in vitro...
- Que mesure-t-on le danger ou le risque ?
- Des résultats controversés; des conclusions contradictoires; des polémiques scientifiques sans fin....
- Les pros et les cons peuvent trouver des arguments pour étayer leurs positions..
- A l'exception du CIRC (OMS), de façon quasi unanime les agences de régulations ont classé le Glyphosate comme non carcinogène.

# Une liste impressionnante d'effets.... quelques exemples...



- Une équipe de scientifiques brésiliens a publié en 2014 une étude sur les mécanismes sous-jacents à la **neurotoxicité** induite par le glyphosate l'hippocampe immature de jeunes rats.
- Gilles-Eric Seralini, Nora Benachour (université de Caen) - 2012: Les formulations de glyphosate causeraient des **dommages des membranes et de l'ADN**, et empêcheraient respiration cellulaire.
- Grèce: The In Vitro Impact of the Herbicide Roundup on **Human Sperm** Motility and Sperm Mitochondria (Greece - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>)
- Argentine: le glyphosate provoque des **malformations chez l'embryon de grenouille** et de poulet à des doses bien inférieures à celles utilisées en pulvérisation agricole (professeur A.Carrasco)
- Argentine: Glyphosate-Based Herbicides Produce **Teratogenic Effects on Vertebrates** by Impairing Retinoic Acid Signaling (*Chem. Res. Toxicol.*, **2010**, 23 (10), pp 1586–1595 – prof Carrasco)
- Bresil, Chine:Il a été rapporté en 2001 et 2011 par l'équipe du dr Barbosa (Brésil), puis l'équipe du dr Wang (Chine), que l'exposition aiguë et chronique au glyphosate pouvait causer le **parkinsonisme** (<http://www.infosglyphosate.com>).
- .....

# Cadre général réglementaire

CIRC, ECHA Instituts  
de recherche,...

JMPR, EFSA, ANSES, Agences nationales  
réglementaires...

**Danger**

Toxicité aigue,  
chronique...  
Génotoxicité  
Reprotoxicité  
Ecotoxicité  
.....

X

**Expositions**

Evaluation de  
l'exposition dans  
différentes situations  
(applicateurs,  
utilisateurs,  
consommateurs..)  
.....

=

**Risques**

Réglementation  
Homologation  
Préconisation  
Restriction d'emploi  
Prévention  
.....

**DJA**

X

**Evaluation  
d'expositions**



**LMR**

# Glyphosate reference doses of risk assessment

Summary of the recent EU toxicological assessment of glyphosate and derivation of reference doses of risk assessment

	Relevant endpoints mg/kg body weight (per day)	Uncertainty factor	Reference dose for risk assessment mg/kg bw (per day)
Chronic dietary toxicity	Rat overall NOAEL: 100 Mice overall NOAEL: 150 Rodent reproductive NOAEL: 300	100	Acceptable Daily Intake (ADI) 0.5
Acute dietary toxicity	Rat neurotoxicity NOAEL: 617 Dog short-term NOAEL: 300	100	Acute Reference Dose (ARfD) 0.5
Chronic non-dietary toxicity	Critical endpoint: Rabbit NOAEL: 50 (maternal and developmental, also relevant for short-term exposures)	100 × 5 (accounting for 20% oral absorption)	Acceptable Operator Exposure Level (AOEL): 0.1

Pour comparaison:  
EPA RfD = 1,75  
JMPR ADI = 1,0

**NOAEL (No Observable Adverse Effect Level)** = la dose la plus élevée d'une substance chimique ne produisant aucun effet nocif observable ...

**ARfD** = quantité maximum de substance qui peut être ingérée par le consommateur pendant une courte période, sans risque d'effet dangereux pour sa santé

**AOEL** = quantité maximale de substance active à laquelle l'opérateur peut être exposé quotidiennement, sans effet dangereux pour sa santé.

**Glyphosate toxicity and carcinogenicity: a review of the scientific basis of the European Union assessment and its differences with IARC**  
[Arch Toxicol](#). 2017; 91(8): 2723–2743.

# Tox profile compared with 141 herbicides registered in the EU

ARfD = Acute Reference Dose

AOEL = Acceptable Operator Exposure Level

ADI = Acceptable Daily Intake

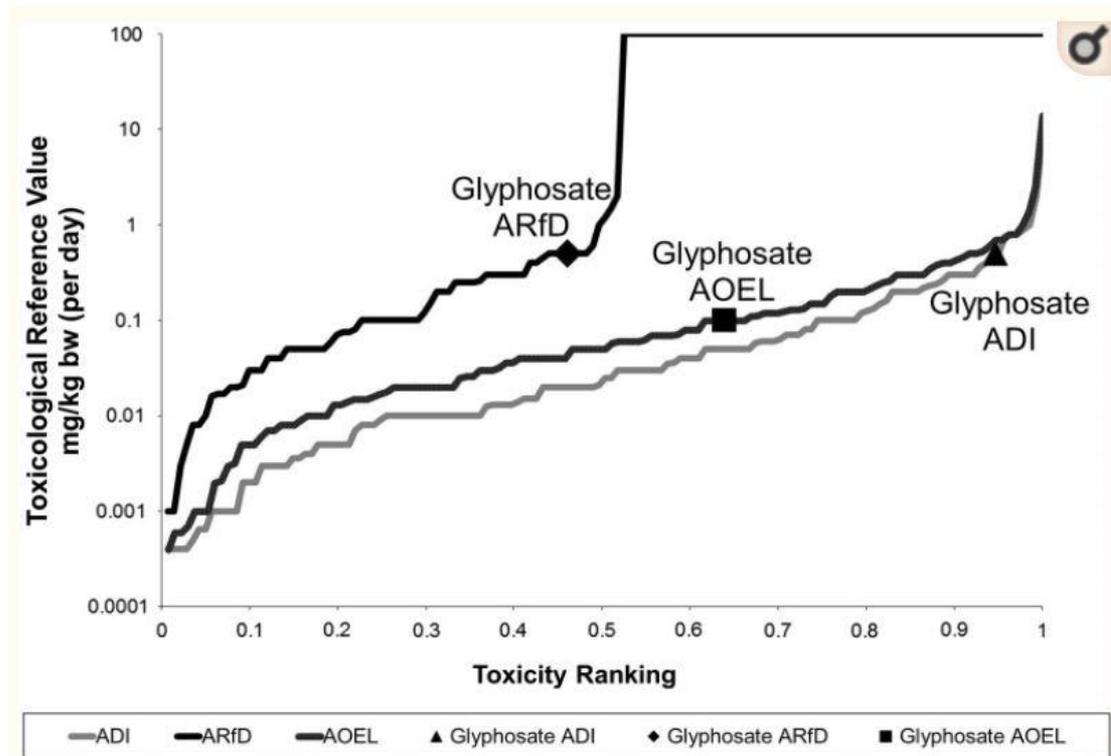


Fig. 1

Graphical representation of the EFSA proposed changes in the glyphosate toxicological profile expressed as the relative toxicity ranking. This ranking represents the percentile of each glyphosate's Toxicological Reference Value within the distribution of 141 herbicides assessed in the EU (data extracted from the EU pesticides database. <http://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database/public/?event=activesubstance.selection&language=EN> on 25 May 2016)



## IARC Evaluation of Glyphosate



- Limited evidence of NHL in humans and sufficient evidence of cancer in animals
- Mechanistic evidence of genotoxicity and oxidative stress
- Classified as Group 2A (probably carcinogenic)

## Répartition des 1003 agents examinés par le CIRC (1979 à 2018) et classés selon le degré d'indication de cancérogénicité (liste arrêtée au 26 janvier 2018)

Catégorie	Nb	
Agent cancérogène pour l'homme <b>(groupe 1)</b>	120	Arsenic, cadmium, nickel et leurs composés... Radon... Amiante... Benzène, chlorure de vinyle, formaldéhyde... Cyclosporine, tamoxifène... Aflatoxines... Ethanol dans les boissons alcoolisées, goudron de houille, poussière de bois, suies, tabac non fumé et sa fumée, cabines de bronzage, viande transformée...
Agent probablement cancérogène pour l'homme <b>(groupe 2A)</b>	81	Rayonnements UV A, B, C; acide aristolochique... Chloramphénicol, stéroïdes androgéniques, métronidazole..., Diazinon, malathion, glyphosate Boissons chaudes (> 45°), viande rouge, combustion domestique du bois Exposition professionnelle : coiffeurs, barbiers, raffinage du pétrole,
Agent peut-être cancérogène pour l'homme <b>(groupe 2B)</b>	299	Cobalt, nickel, plomb, dioxyde de titane, fougère arborescente... Poudre de talc, griséofulvine, contraceptifs (uniquement progestatifs)... DDT, HCH, dichlorvos, chlordécone, paradichlorobenzène... Safrole, café, acide caféique, Essence, fuel lourd...
Agents inclassables <b>(groupe 3)</b>	502	....
Probablement pas cancérogène pour l'homme <b>(groupe 4)</b>	1	Caprolactame

# La position des agences réglementaires



On 15 March 2017, the Risk Assessment Committee (RAC) of the European Chemicals Agency concluded by consensus that:

- There is no evidence to link glyphosate to cancer in humans, based on the available information
- Glyphosate should not be classified as a substance that causes genetic damage (mutagen) or disrupts reproduction.

The same conclusion was also reached by the following organizations:

- European Food Safety Authority (EFSA), supported by experts from 27 EU Member State competent authorities
- National authorities outside the EU (e.g. Canada, Japan, Australia, New Zealand)
- Joint Food and Agriculture Organization of the United Nations – World Health Organization Meeting on Pesticide Residues (JMPR)

The IARC remains the only agency with a divergent view, but supported by some institutes.

**The controversy on the differences between EFSA and IARC is still ongoing**

[https://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/glyphosate\\_en](https://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/glyphosate_en)

# Comment se retrouver dans ces évaluations divergentes ?

## INRA – Gérard Pascal.....



**« On ne peut pas conclure la même chose quand on ne regarde pas les mêmes éléments »**

- EFSA/ECHA et le CIRC n'ont pas retenu les mêmes études.
- Différents modèles testés : pour une estimation du risque génotoxique pour l'homme:
  - les agences n'ont considéré que les études menées *in vivo* sur les mammifères,
  - le CIRC a pris aussi en compte des études sur des non mammifères.
- La substance active seule pour les agences. Les produits commerciaux pour le CIRC. ...Les effets observés peuvent provenir de l'adjuvant.
- La qualité des études. Les agences ont écarté certaines études positives minoritaires car elles n'étaient pas réalisées selon les standards internationaux.
- La démarche est différente : le CIRC estime le danger, tandis que les agences estiment le risque.

### ***Conclusion de G Pascal:***

***« Au final, s'il n'est pas contestable que le glyphosate est un produit dangereux, le risque qu'il présente pour l'homme, qui dépend des conditions de son utilisation, n'est, à mon sens, pas établi scientifiquement à ce jour »***

# Exemples d'études épidémiologiques.... le « juge de paix »



**Canada Occupational Cancer Research Center:** A Detailed Evaluation of Glyphosate Use and the Risk of Non-Hodgkin Lymphoma in the-North American Pooled Project (NAPP) – Conclusion:

- Glyphosate use may be associated with an increase of NHL risk
- Some differences in risk by sub-type, but not consistent across different glyphosate use metrics

Glyphosate Use and Cancer Incidence in the **Agricultural Health Study** – May 2018 – North Carolina, Iowa;

- **54251 applicators from 1993 to 2013** (Iowa, North Carolina)
- Glyphosate exposure:
  - lifetime days of use (= days per year × number of years),
  - intensity-weighted lifetime days (lifetime days × intensity score)
- Among 54 251 applicators, 44 932 used glyphosate, including 5779 incident cancer cases (79.3% of all cases), glyphosate was not statistically significantly associated with cancer at any site. However, among applicators in the highest exposure quartile, there was an increased risk of acute myeloid leukemia (AML)

# Evaluation directe de l'exposition humaine : concentration dans l'urine - exemple d'analyse : Lars Niemann, Christian Sieke, Rudolf Pfeil, Roland Solecki 2014...

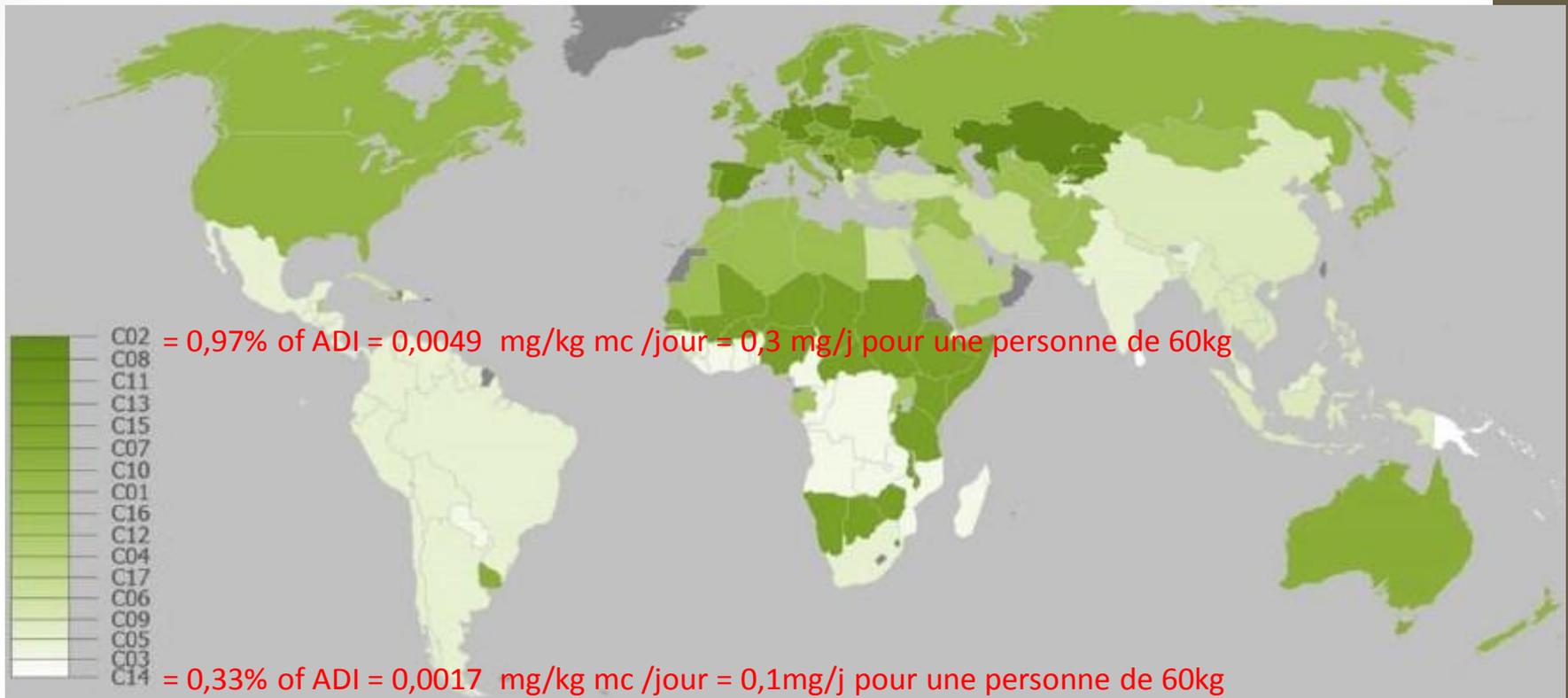
References	Participants	Urine concentrations [ $\mu\text{g}/\text{l}$ ]		Estimated exposure or systemic dose [ $\mu\text{g}/\text{kg bw}$ ]		Percentage of ADI or AOEL [%]
		Mean	Maximum	Mean	Maximum	
Acquavella et al. (2004)	48 male farmers from Minnesota and South Carolina (USA), their spouses 79 children	3.2	233 (farmer) 29 (child)*	0.11 (systemic dose)	8.3 (systemic dose)	8.3 % of AOEL (maximum value), ca. 0.1 % of AOEL (mean value)
Curwin et al. (2007)	48 women, 47 men, 117 children from "farm" and "non-farm" households in Iowa	1.1–2.7 (in different groups)	18 ("farm child")*	0.5 (dietary exposure highest mean) 0.1 (systemic dose highest mean)		0.1 % of ADI
Mesnage et al. (2012)	1 farmer, his wife and 3 children, presumably Europe	n.a. (only single values available)	9.5 (farmer) 2 (child)*	0.33 (systemic dose)		<0.4 % of AOEL
Hoppe (2013)	182 citizens from 18 European countries	0.21	1.82		0.3–0.4 (dietary exposure)	<0.1 % of ADI
Markard (2014)	40 male and female German students	n.a. (22 samples above LOQ)	0.65		0.13 (dietary exposure)	<<0.1 % of ADI
Krüger et al. (2014)	>300 (mostly from Germany)	$\leq 2$	5		0.83 (dietary exposure)	<0.2 % of ADI
Honeycutt and Rowlands (2014)	35 women, men and children from USA	n.a. (13 samples above LOQ)	18.8		3.3 (dietary exposure) 0.66 (systemic dose)	<0.7 % of ADI, <0.7 % of AOEL

## Exemple:

$$[3,2 \mu\text{g}/\text{l} \times 2 \text{ l}] / 60\text{kg} = 0,11 \mu\text{g}/\text{kg bw}$$

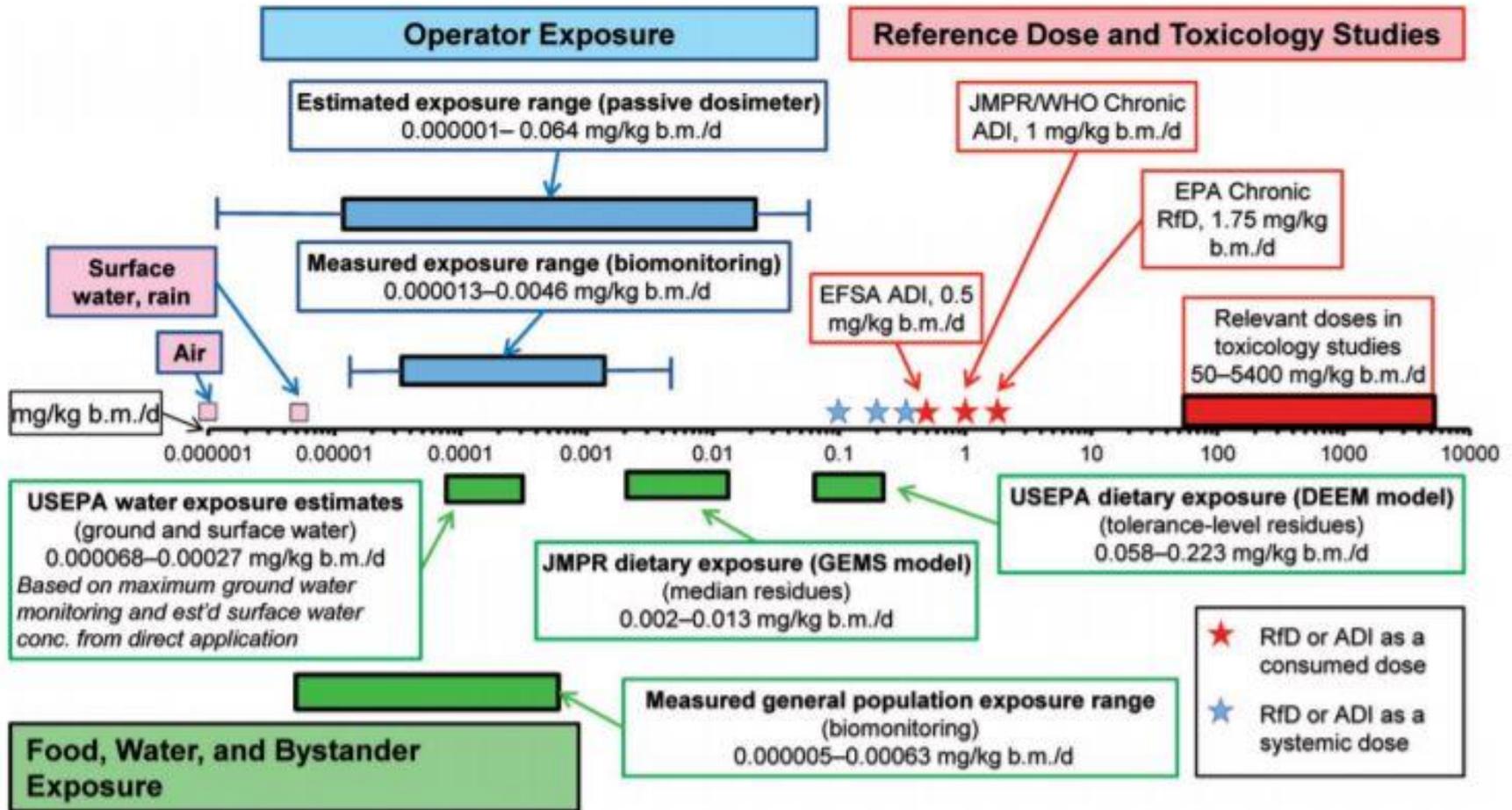
$$[0,11 \mu\text{g}/\text{kg bw}] / \text{AOEL} = [0,11 \mu\text{g}/\text{kg bw}] / [0,1 \text{ mgr}/\text{kg bw} \times 1000] = 0,1\% \text{ AOEL}$$

# World Estimated Dietary Intake as % of ADI (WHO, JMPR)



World map of glyphosate intakes (ranked by % ADI) for the WHO GEMS/Food 17 Cluster Diets and based on residue levels from EU and JMPR assessments.

# Comparison of Glyphosate Exposures vs ADIs



Keith R. Solomon (2016) Glyphosate in the general population and in applicators: a critical review of studies on exposures, Critical Reviews in Toxicology, 46:sup1, 21-27, DOI: 10.1080/10408444.2016.1214678 – University of Guelph - Canada

KS has participated in the Glyphosate Task Force

## .....en guise de conclusion sur ces aspects



**Un profil tox qui ne pose pas de risque d'exposition problématique ...**

**Mais une présence ubiquitaire dans pratiquement tous les compartiments de l'environnement, les nourritures, les populations, même à très faibles doses...**

**Si les études épidémiologique ne mettent pas en évidence d'effet, on peut quand même se poser la question des effets d'une exposition à des doses infinitésimales pendant des décennies et de l'effet « cocktails » ?**

**→ Plus de régulations, plus de surveillances épidémiologiques ?**

# Une information publique à double vitesse

	Agences	Conclusion des agences	Reprises dans la presse
✓	EFSA 	« Il est improbable que le glyphosate présente un risque cancérigène pour l'homme »	12%
✓	ECHA 	« Aucune classif	
✓	EPA 	« Peu susceptib	
✓	EPA 	« Il est peu prob	
✓	APVMA 	« L'exposition a	
✓	PMRA 	« Le glyphosate	
✓	RDA 	« Les tests sur le	
✓	FSC 	« Aucune [...] ca	
✓	OMS/FAO	« Le glyphosate	
✓	OSAV 	« L'exposition p	
✓	ANSES 	« Le niveau de p	
✗	CIRC	« Il y a des preuves limitées chez l'homme pour la cancérogénèse du glyphosate »	73%

**Sur un total de 33 articles de presse parus entre le 29 et le 30 mai...**

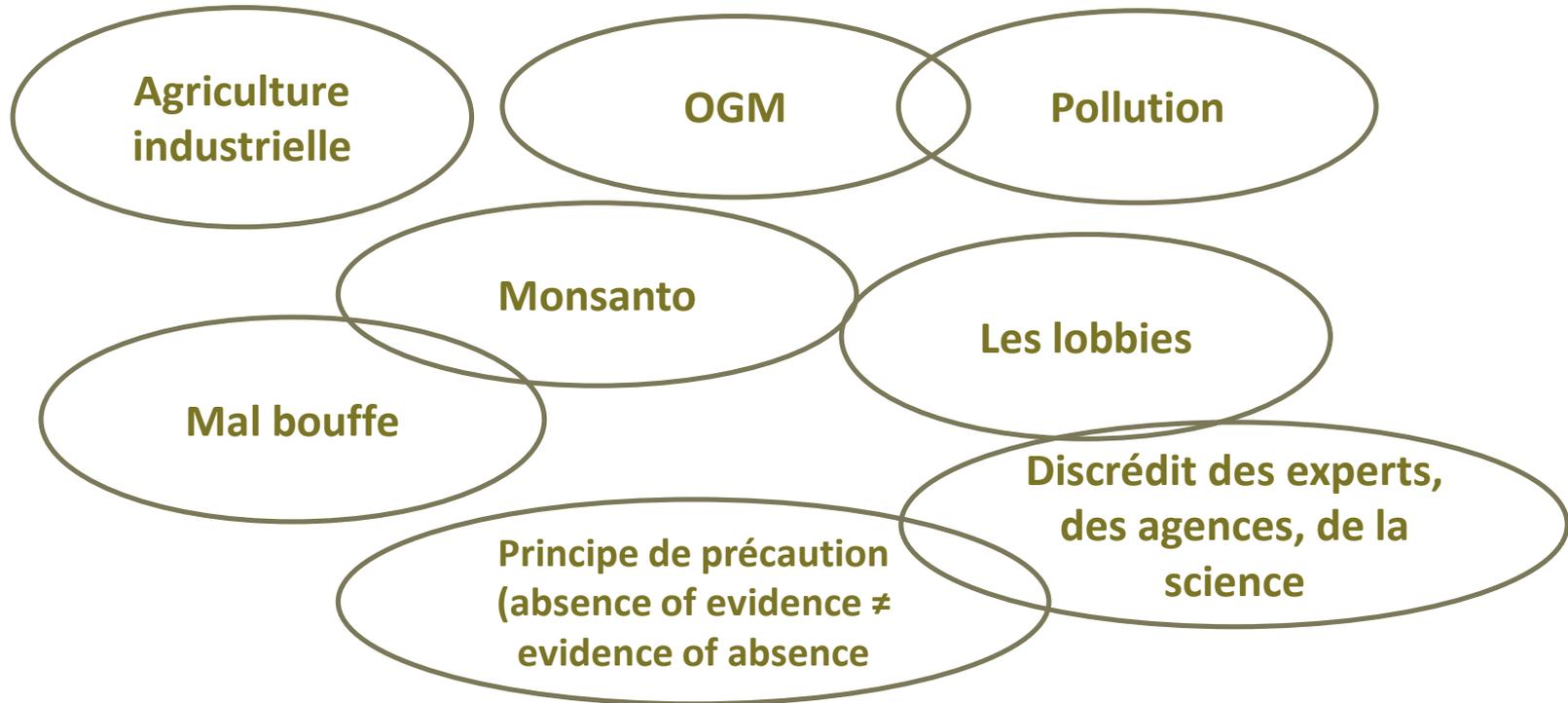
**73% citent l'avis défavorable du CIRC**

**La moitié d'entre eux déforment les propos du CIRC (« cancérigène probable » devient « cancérigène »)**

**12% citent au moins une autre agence**

**Aucun ne fait état du consensus**

# Glyphosate = le point de convergence « idéal » de toutes les polémiques.....



....qui risque de priver l'agriculture d'un de ses meilleurs outils

# Glyphosate: deux logiques parallèles et un consensus impossible

## « Logique de l'ingénieur »

Quantifications, Evaluations,  
Facteur de production...

Domaines de validité...

Indicateurs,  
approximations...



## « Logique binaire »

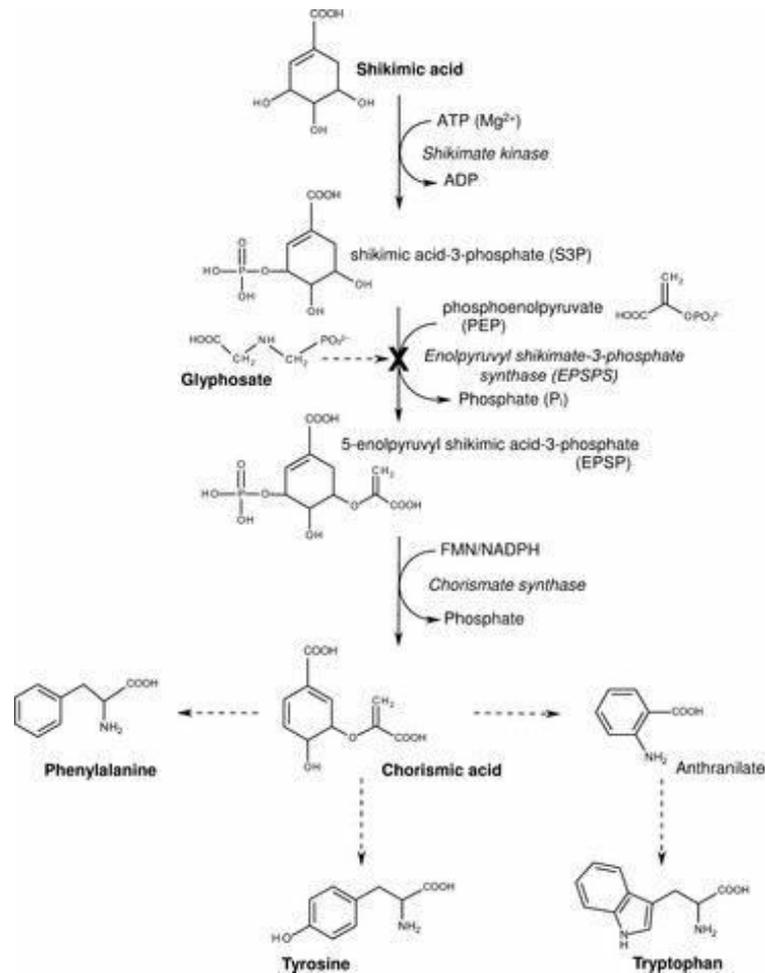
Innocuité ou pas ?

Risque ou pas ?

Bénéfice ou pas ?

# ANNEXES

# Mode d'action du glyphosate



# Exemple de stratégie de développement d'un trait

## Résistance à l'herbicide Glyphosate (Round Up):

- Plusieurs stratégies possibles : Expression d'enzyme variante insensible:
  - Insertion d'un gène EPSPS d'une autre espèce (*Agrobacterium tumefaciens*) insensible au glyphosate → NK603 (Monsanto)
  - Modification du gène EPSPS du maïs pour diminuer sa sensibilité au glyphosate → voie suivie par Rhône Poulenc Agro

## Résistance à l'herbicide Glufosinate (Basta) :

- Le Glufosinate est un inhibiteur de la glutamine synthétase (la voie métabolique d'absorption de l'azote) → accumulation d'ammoniaque.
  - Détoxification: Un gène de détoxification (gène BAR/PAT) a été identifié dans des bactéries → insertion de ce gène permet de produire des plantes résistantes au Glufosinate

## Résistance aux insectes (certains insectes):

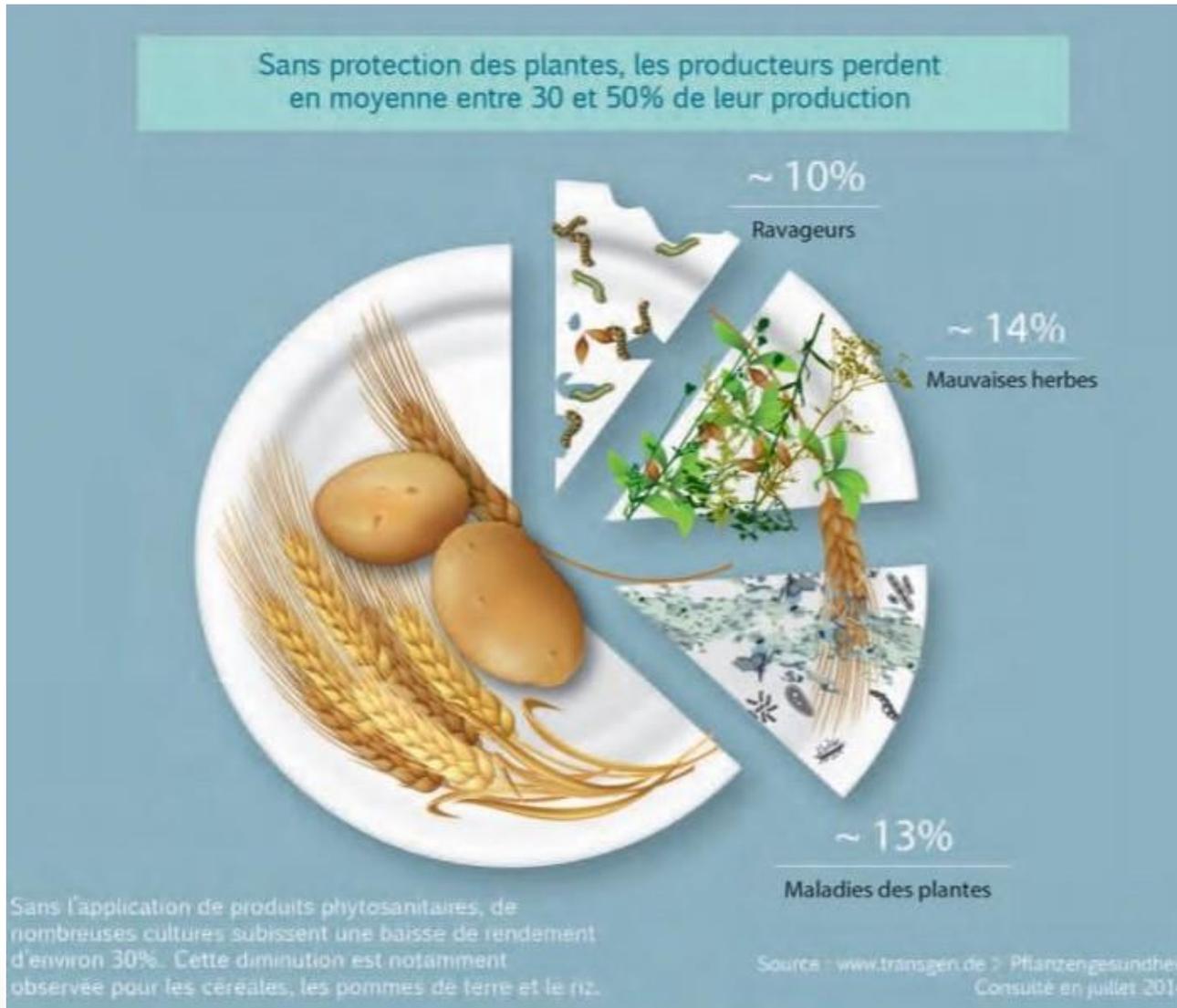
- *B. thuringiensis* produit une toxine qui provoque une lyse de l'intestin de certains insectes (Lepidopteros, Dipteranos, Coleopteros) – (il n'y a pas de récepteur sensible à cette toxine chez les mammifères)
- L'insertion du gène codant pour cette toxine produit des plantes résistantes aux insectes sensibles à ces toxines – *Heliothis* / coton, pyrale du maïs, *Diabotrica*/maïs.....

Rendre la cible moins sensible

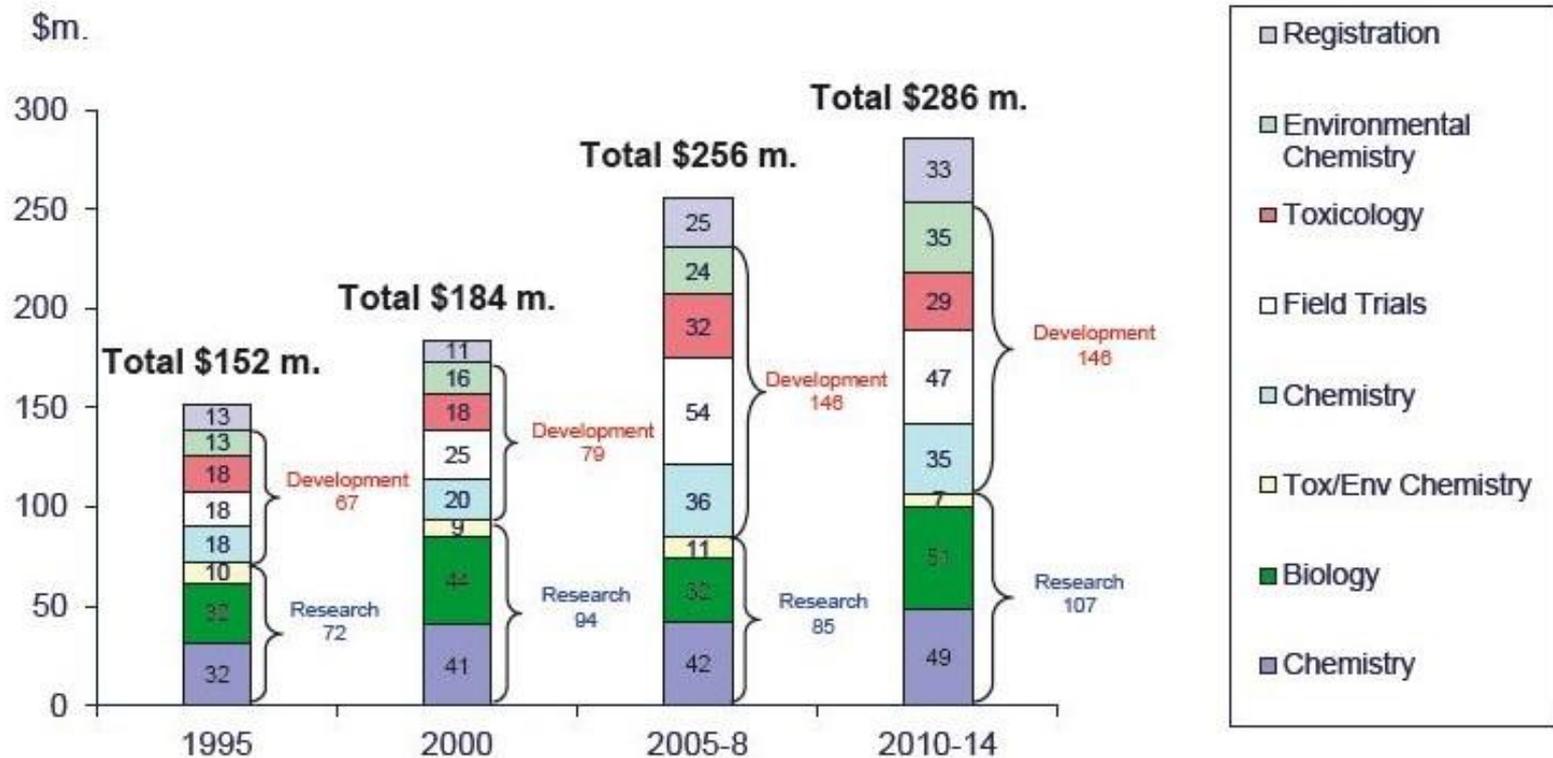
Introduire un gène de détoxification

Faire produire une nouvelle protéine

# Perte de récoltes non protégées (cité par la Glyphosate Task Force)

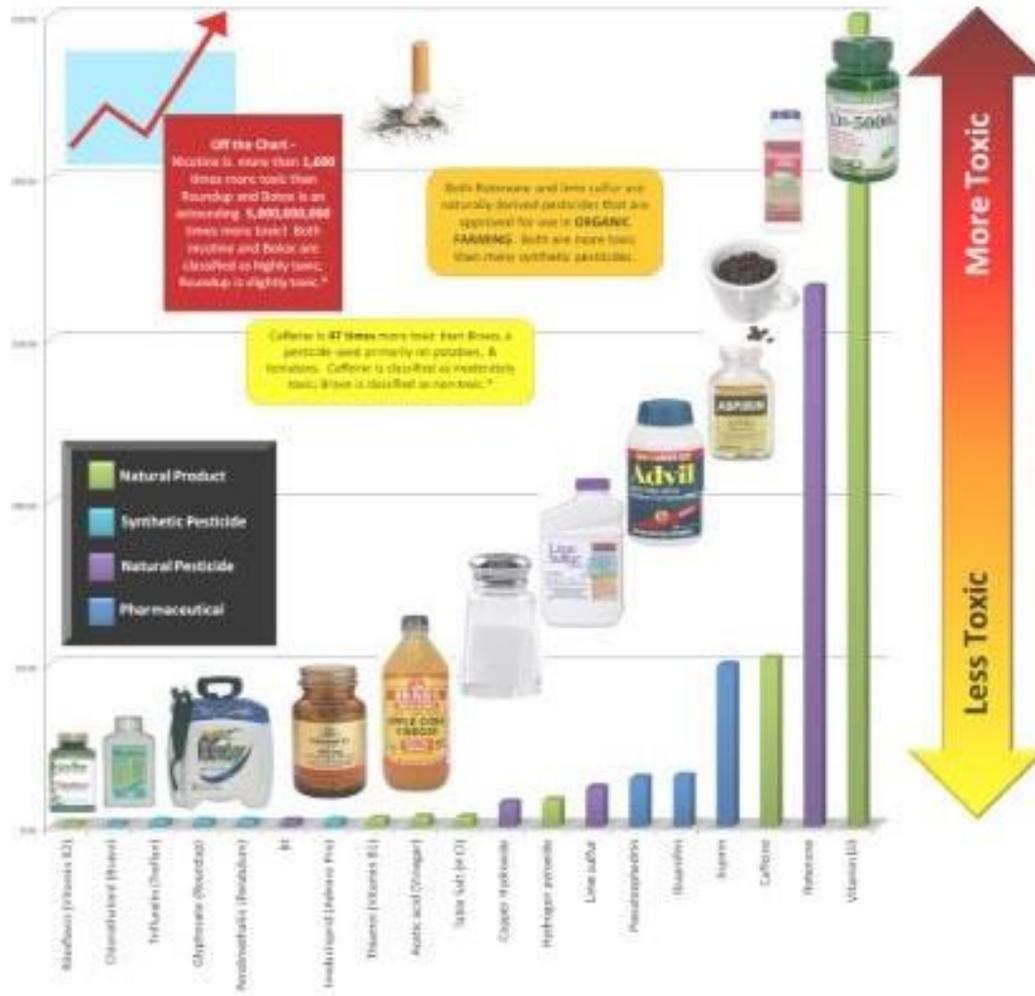


# The rising cost of pesticides R&D



The rising costs of R and D - Courtesy of Phillips-McDougall, 2016

# of times more toxic than Riboflavin (Vitamin B2)



Acute Toxicity (Oral LD50 Male Rat, mg/Kg bw) - based on toxicity levels provided by the EPA.

Toxicity relative to Riboflavin aka Vitamin B2 (10 000 mg/Kg bw).

Products are listed as factors of toxicity compared to Riboflavin.

Example: Ibuprofen has a toxicity level of 636 mg/Kg → 10 000/636 = 15.72 times more toxic than Riboflavin



# Hystérie anti-glyphosate sur *le Monde* : le choc de la photo, ou comment faire peur avec un produit bio

**M Planète**

le Monde  
ABONNEMENT  
100 % NUMÉRIQUE

**1€**  
POUR 3 MOIS

PLANÈTE COP22 Climat Énergies Biodiversité Santé-environnement Agriculture & Alimentation Pollutions Habitat Ressources naturelles

1 / 11 Voyage au pays du Roundup

Plein écran



Préparation d'une opération d'épandage aérien à base de glyphosate, à Avia Terai, dans la nord de l'Argentine, en mai 2014.

ALVARO YBARRA ZAVALA

# Sources

- wikipedia.org
- www.infosglyphosate.com (beaucoup de réf. mais pas d'info sur les promoteurs du site !! → caution)
- www.glyphosateeu.fr (un consortium de sociétés ayant conjugué leurs ressources et leurs efforts afin de renouveler l'enregistrement européen du glyphosate par une soumission conjointe)
- IARC Glyphosate monograph
- Julie Marc. Effets toxiques d'herbicides à base de glyphosate sur la régulation du cycle cellulaire et le développement précoce sur l'embryon d'oursin. Toxicologie. Rennes 1, 2004. Français.
- [https://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/glyphosate\\_en](https://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/glyphosate_en)
- <http://www.stewardredqueen.com> – glyphosate final EU report feb 2017
- .....