

Glyphosate et cancer: les autorités en infraction systématique aux réglementations

Un rapport de

GLOBAL 2000



Traduction française par

 **générations**
FUTURES

Glyphosate et cancer: comment l'industrie a planifié (avec la complicité des législateurs) le sauvetage du pesticide le plus utilisé au monde, menacé d'interdiction

Par Peter Clausing, PhD

Juillet 2017

Editeur :

GLOBAL 2000, Friends
of the Earth Autriche
Neustiftgasse 36,
A-1070 Vienne, Autriche

www.global2000.at



Rédacteurs :

Claire Robinson MPhil
et Helmut Burtscher-
Schaden PhD

Auteur principal :

Peter Clausing
pcl@jpberlin.de

Avec le soutien de:

*Bund für Umwelt und
Naturschutz Deutschland
(BUND) – Friends of the Earth
Germany*



GMWatch (UK)



*Pesticide Action Network
Europe*



*Pesticide Action Network
Germany*



*Gemeinnütziges Netzwerk
für Umweltkranke*



*Corporate Europe
Observatory*



Umweltinstitut München e.V.



Table des matières

Résumé	2
Introduction	6
Évaluation de la carcinogénicité : Comment faire? 7	
Méthodes scientifiques de réduction de l'incertitude	9
Analyse statistique	9
Tests statistiques uni- ou bilatéraux.....	10
Adéquation de la dose élevée utilisée.....	10
Relation dose-effet	11
Données historiques de contrôle	11
Reproductibilité dans des études similaires.....	11
Contrôle de vraisemblance : le glyphosate est-il cancérogène ?	13
Poids de la preuve	15
Reproductibilité des effets entre études.....	15
Relation dose-effet	15
Adéquation des doses employées dans les études	15
Données historiques de contrôle	16
Autres considérations sur le poids de la preuve	16
Résumé concernant le poids de la preuve	17
Comment les autorités ont faussé leur évaluation	18
Utilisation de méthodes statistiques par les autorités	18
Poids de la preuve	20
Reproductibilité des effets entre études.....	20
Relation dose-effet.....	21
Adéquation des doses employées dans les études	21
Données historiques de contrôle	22
Effets cancérogènes observés chez un seul sexe	23
Choix des études.....	24
Une étude qui dérange.....	24

Identification de l'observateur de l'EPA.....	26
Une étude invalide conservée dans l'évaluation européenne.....	26
Conclusion.....	28
Références.....	28
À propos des auteurs	30

Contacts en France

François Veillerette
Directeur de Générations Futures
Tel : 06 81 64 65 58
@ : francois@generations-futures.fr

Nadine Lauerjat
Coordinatrice de Générations Futures
Tel : 06 87 56 27 54
@ : nadine@generations-futures.fr

Résumé

Glyphosate : les autorités enfrennent systématiquement la réglementation

Trois autorités ont témoigné de la non-carcinogénicité du glyphosate : l'Institut fédéral allemand pour l'évaluation des risques (BfR, chargé de l'évaluation du glyphosate dans l'Union européenne) ; l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) ; et l'Agence européenne des produits chimiques (ECHA). C'est le BfR qui a rédigé le rapport d'évaluation pour l'EFSA, suivi d'un autre pour l'ECHA.

À l'inverse, le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) considère le glyphosate comme « probablement cancérigène pour l'humain ». Cette classification (la deuxième plus élevée sur l'échelle du CIRC) repose sur les éléments suivants :

- « Preuves suffisantes » d'un effet cancérigène dans les expériences sur les animaux ;
- « Preuves fortes » de l'existence de deux mécanismes possibles concernant la carcinogénicité du glyphosate ;
- Preuves épidémiologiques « limitées » d'un effet cancérigène sur les humains.

L'évaluation suivante des études sur les animaux effectuées par les autorités européennes, montre que ces autorités ont

- écarté et ignoré des preuves claires d'un effet cancérigène dans les expériences sur les animaux, et
- violé les directives et principes directeurs de l'OCDE et de l'ECHA qui auraient dû guider leur travail.

Les résultats des études sur les rats et les souris sont fondamentaux, selon le Règlement (CE) 1272/2008 :

D'après le règlement 1272/2008, une substance doit être considérée comme cancérigène si deux études indépendantes sur des animaux mettent en lumière une incidence des tumeurs accrue.

Concernant le glyphosate, au moins sept études à long terme sur douze ont mis en avant une telle incidence des tumeurs.

Le fait que les autorités, malgré ces résultats, aient pu parvenir à la conclusion que le glyphosate n'est pas cancérigène n'a été rendu possible que par la violation du Règlement (CE) 1272/2008, des lignes directrices 2015 de l'ECHA et des lignes directrices 2012 de l'OCDE, ainsi qu'en ne divulguant pas tous les faits ou en les distordant. Les cinq principales violations sont décrites ci-dessous.

1. Non-conformité et distorsion dans l'analyse statistique

Il existe deux types de méthodes statistiques pour déterminer si les tumeurs observées sur des animaux tests sont causées par la substance testée : les « tests de tendance » et les « comparaisons par paires ». Des résultats statistiquement significatifs dans l'un ou l'autre de ces tests doivent être pris en compte, selon la ligne directrice 116 de l'OCDE (2012) et la directive CLP (classification, étiquetage et emballage) de l'ECHA (2015).

Au départ, le BfR allemand n'a pas reconnu le nombre significatif de tumeurs car il n'a pas appliqué de test de tendance. Il s'est plutôt basé sur des comparaisons par paire, comme dans les rapports d'étude de l'industrie. Ceux-ci n'indiquaient d'effet cancérigène du glyphosate que pour un seul type de tumeur et dans une seule étude.

Suite à la monographie du CIRC, publiée en juillet 2015, le BfR a repris son évaluation, et a ainsi pris en compte les incidences significatives mentionnées ci-dessus dans sept des douze études.

Cependant, le BfR, comme les autorités européennes qui reposaient sur ses analyses, n'a pas noté huit autres effets tumorigènes significatifs. Ces incidences supplémentaires ont été récemment identifiées par le professeur Christopher Portier, ex-directeur du Centre national américain pour la santé environnementale au Centre de contrôle et

de prévention des maladies d'Atlanta, où il a analysé les données d'études industrielles qui n'étaient pas disponibles pour le public.

Les autorités ont minimisé les incidences de tumeurs dans deux études sur les rats et cinq sur les souris, en déclarant qu'il est nécessaire d'obtenir des résultats significatifs dans une comparaison par paires pour que le résultat soit pris en compte. Les tests de tendance, eux, étaient mentionnés mais considérés comme inadéquats. Cela constitue une violation de la ligne directrice de l'OCDE à ce sujet, qui ne pose pas ce genre de condition.

Si, dans l'une des deux méthodes de test, *peu importe laquelle*, les résultats sont significatifs, alors l'hypothèse que les tumeurs sont apparues par hasard et non suite à l'exposition au produit testé doit être réfutée. Comme le dit la ligne directrice 116 de l'OCDE : « Un résultat significatif dans l'un des deux tests suffit à rejeter l'hypothèse d'un résultat aléatoire » (p. 116).

2. Allégations d'« effets dus aux doses importantes »

Pour affaiblir les résultats des incidences de tumeurs désormais évidentes, le BfR et l'EFSA ont affirmé que :

- i. La dose maximale à laquelle les animaux devaient être exposés était de 1 000 mg/kg de masse corporelle, et que
- ii. L'incidence observée des tumeurs n'est due qu'à une « toxicité excessive ».

Cependant, le point (i) est purement fictif. Une lecture des lignes directrices pertinentes montre que la dose maximale de 1 000 mg/kg par jour, aussi appelée « dose limite », n'existe pas dans les études sur le cancer. Cette définition a été reprise à partir d'un autre type d'étude.

Le point (ii) ne résiste pas non plus à une analyse scientifique. La « toxicité excessive » envisagée et soutenue par les données ne s'applique qu'à des animaux au poids réduit dans le groupe soumis à des doses importantes et dans quelques rares études. Cependant, la consommation alimentaire

de ces animaux a été réduite en harmonie avec leur poids, probablement car le glyphosate qui y est ajouté affecte la palatabilité de la nourriture. Il est donc improbable qu'il s'agisse d'une « toxicité excessive ». L'espérance de vie des animaux testés n'a pas souffert, et il n'y avait aucun résultat pathologique dans les organes touchés par les tumeurs, hormis les tumeurs elles-mêmes.

En somme, l'argument des « effets des doses importantes » n'a pas de base scientifique et semble n'avoir été introduit que pour discréditer les incidences de tumeurs.

3. Allégation de manque de relation dose-effet

Lorsqu'un effet augmente avec l'augmentation du dosage d'un produit, les toxicologistes parlent de « relation dose-effet ». Quand cette relation existe, elle est considérée comme hautement significative. Cela ne signifie cependant pas qu'un effet est non-pertinent s'il n'est observé que dans le groupe soumis aux doses les plus importantes.

L'intégralité du rapport prouve que, dans les études sur les souris, quatre cas de relations dose-effet claires pouvaient être mis en évidence. De plus, les tests de tendance, contrairement aux comparaisons par paire, peuvent mettre en lumière ces relations dose-effet. La ligne directrice 116 de l'OCDE ne dit pas autre chose (p.116) :

Dans les études sur le glyphosate, des effets cancérogènes significatifs ont été principalement vérifiés par des tests de tendance.

« Un test de tendance [...] examine la possibilité que les résultats augmentent pour tous les groupes de dosage en fonction même du dosage »

Le BfR, l'EFSA et l'ECHA ont évité de mentionner les relations dose-effet existantes pour les effets tumorigènes observés. Parallèlement, ils ont souligné le manque de relation avec les incidences d'autres tumeurs. Cela semble indiquer que les autorités ont essayé de camoufler des preuves des effets cancérogènes du glyphosate.

4. Utilisation inexacte ou distordue de « données historiques de contrôle »

Les données historiques de contrôle sont des données provenant des animaux non-traités (« témoins » ou « de contrôle ») dans les études précédentes. Ces données peuvent parfois soutenir la validation des résultats de l'étude. Les études sur le cancer sont particulièrement concernées, en raison de l'apparition de tumeurs « spontanées ».

Comme pour les humains, la prévalence de tumeurs spontanées peut être influencée par de nombreux facteurs, comme le stress, le régime alimentaire ou les prédispositions génétiques. Ces facteurs varient d'une expérience à l'autre. C'est pourquoi les documents-cadres à ce sujet établissent que la comparaison des animaux traités avec les animaux de contrôle est le facteur le plus important dans l'évaluation des résultats. Le recours aux données historiques de contrôle ne devrait se faire que lorsque les résultats des tests font l'objet de doutes sérieux, et uniquement en appliquant certaines règles strictes : comparaison d'animaux de même souche, dans des expériences effectuées dans le même laboratoire, et au plus tard cinq ans avant l'expérience mise en cause.

Concernant le glyphosate, les autorités ont violé à grande échelle toutes ces restrictions et distordu les faits pour les rendre illisibles. Les autorités ont fait de valeurs historiques aberrantes la norme. L'exemple le plus absurde concerne une étude sur les souris de 1997, où les données historiques de contrôle soutenaient l'incidence significative de tumeurs dans huit études sur neuf. Et pourtant les autorités n'ont utilisé que les données de la neuvième étude, qui présentait une incidence de tumeur extrêmement élevée, afin de jeter le discrédit sur la signification statistique de ces incidences de tumeurs.

Les études pour lesquelles des données historiques de contrôle étaient disponibles et qui confirmaient l'effet tumorigène observé ont été écartées par les autorités. D'autres études, qui contenaient des données historiques de contrôle clairement inadmissibles, ont été utilisées par les autorités pour nier des effets tumorigènes significatifs, en violation nette des documents-cadres et des lignes directrices à ce sujet.

En somme, l'argument du contrôle historique tel que construit par les autorités est un château de cartes qui s'effondre dès que l'on applique des instruments scientifiques et les lignes directrices de l'OCDE, voire de l'ECHA elle-même.

5. Sélection arbitraire d'études

Les tumeurs du système lymphatique observées (lymphomes malins) montrent clairement l'effet du glyphosate dans les études sur les souris. Trois études ont montré un accroissement statistiquement significatif de ces tumeurs. Dans deux d'entre elles, une relation dose-effet était évidente. Dans la troisième étude (1997), l'effet n'a été observable que pour le groupe à dose élevée. Les études épidémiologiques indiquent également un risque accru de développement du cancer du système lymphatique (lymphome non-hodgkinien) suite à l'exposition au glyphosate chez les humains.

Selon l'évaluation des autorités européennes, aucune augmentation des lymphomes malins ne pouvait être observée dans les deux autres études sur les souris. Mais, après examen, l'une d'entre elles ne peut être prise en compte du fait de ses graves défauts. L'autre est questionnable, en raison de sa terminologie ambiguë. Cependant, les autorités ont inclus ces deux études dans leur évaluation, pour soutenir les « preuves » que le glyphosate est inoffensif.

Les trois études qui montraient un accroissement significatif des lymphomes malins suite à une exposition au glyphosate ont subi un sort qui met en lumière le processus biaisé d'évaluation par les autorités.

L'étude de 1997 a été exclue de l'évaluation grâce à l'utilisation de données historiques de contrôle aberrantes (voir point 4). L'une des deux études avec des effets dose-dépendants (Kumar 2001) a été considérée par l'EFSA inutilisable en raison d'une prétendue infection virale. Mais, dans son rapport à l'ECHA, le BfR admet qu'il n'a aucune preuve à ce sujet. La seule « preuve » d'une infection est un commentaire d'un fonctionnaire de l'EPA américaine pendant une conférence téléphonique. Et l'étude n'a été évaluée qu'avec plusieurs réserves, ce qui est suspicieux. Plus encore depuis la récente révélation de courriels internes de Monsanto devant un tribunal à San Francisco. Dans ces courriels, le fonctionnaire américain est

présenté comme un soutien actif de l'entreprise, qui se vante d'avoir « mérité une médaille » s'il parvient à stopper l'enquête d'une autre agence sur les effets du glyphosate sur la santé.

La conclusion des autorités, qui affirme que le glyphosate ne cause pas de lymphomes malins, se base donc sur trois études. Deux d'entre elles, des preuves par la négative, étaient inutiles ou douteuses après examen. Pour la troisième étude, qui démontrait une augmentation significative et dose-dépendante des lymphomes malins, les autorités européennes semblent avoir fabriqué une « dévaluation » en ignorant l'analyse statistique correcte, ce qu'elles justifient par des données historiques de contrôle, pourtant utilisées de manière incorrecte ou biaisée.

Une autre étude, pour laquelle le BfR et l'EFSA reconnaissaient l'accroissement statistiquement significatif du lymphome malin, a été réfutée en raison d'une infection virale dont, selon le rapport de l'ECHA, il n'existe aucune preuve

Conclusion

Au total, douze études sur des rats et des souris étaient disponibles pour l'évaluation des autorités. Au moins sept d'entre elles mettaient en évidence un accroissement significatif des tumeurs suite à une exposition au glyphosate. Les autorités européennes n'ont pas pris cela en compte, en utilisant des arguments hautement discutables, et en violation des lignes directrices préexistantes.

Les décideurs politiques ne devraient pas suivre l'industrie des pesticides dans son jeu scientifiquement discutable et fortement intéressé. Ils devraient au contraire réaliser une évaluation objective du glyphosate, garantir l'évaluation correcte des données scientifiques existantes, et appliquer le principe de précaution pour garantir une sécurité élevée des humains et de l'environnement face aux produits chimiques dangereux. La santé de 500 millions de citoyens européens est en jeu.

Introduction

Le 15 mars 2017, le comité d'évaluation des risques (CER) de l'Agence européenne des produits chimiques (ECHA) a conclu que les preuves scientifiques ne se conformaient pas aux critères de la réglementation sur la classification, de l'étiquetage et de l'emballage (CLP) concernant la classification du glyphosate comme cancérigène.

L'avis de l'ECHA, pour la Commission européenne et plusieurs États membres, est l'argument central pour lever les doutes concernant la ré-approbation du glyphosate. Cependant, ce rapport montre que l'ECHA n'a pas effectué son évaluation conformément aux prérequis juridiques européens, ni aux lignes directrices de l'OCDE (Organisation de coopération et de développement économiques, qui établit des normes de test et d'évaluation des produits chimiques). L'avis de l'ECHA viole également les principes d'objectivité de la science. Il est donc juridiquement et scientifiquement flou. À cause de cet avis imparfait, la santé d'un nombre inconnu d'Européens pourrait être en danger.

Plus particulièrement, l'ECHA, dans son avis, n'a pas appliqué correctement les critères CLP, qui régissent la classification des produits chimiques. Au lieu de corriger les conclusions faussées du rapport sur la classification et l'étiquetage harmonisés (CLH) du BfR allemand, l'ECHA a défendu ces conclusions.

Et, pour former son verdict, l'ECHA a tout simplement rejeté des preuves du potentiel cancérigène du glyphosate, comme l'EFSA l'avait fait en 2015.

Pour mieux comprendre l'étendue du désastre, le présent article examinera d'abord le cadre scientifique et réglementaire pour évaluer la carcinogénicité d'un produit. Il appliquera ensuite ce cadre aux données disponibles, pour réaliser une évaluation conforme à la réglementation. Enfin, il analysera l'évaluation des autorités et les arguments employés pour rejeter les preuves de carcinogénicité du glyphosate.

Il est important de prendre en compte la ré-analyse récente des données d'origine, qui a révélé huit tumeurs supplémentaires dans des études de carcinogénicité sur des rats et des études. Ces tumeurs n'avaient pas été décrites dans le rapport d'étude original de l'industrie, ni remarquées par le BfR, l'EFSA ou l'ECHA (Portier 2017). Le professeur Christopher J. Portier, ancien directeur du Centre de contrôle et de prévention d'Atlanta, a écrit une lettre au Président de la Commission européenne, M. Jean-Claude Juncker. Il y déclarait que les autorités devraient recevoir l'instruction de revoir les preuves décrites dans la lettre et ne pas prendre de décision sur le glyphosate tant que ces découvertes n'ont pas été incluses dans l'évaluation de la carcinogénicité du glyphosate.

Évaluation de la carcinogénéicité : Comment faire?

Le Règlement européen (CE) 1107/2009 interdit l'approbation de pesticides (composé actif) classés comme des cancérigènes de catégorie 1A ou 1B (voir Fig. 1). Ces catégories comprennent respectivement les produits dont

on sait qu'ils peuvent être cancérigènes pour les humains, principalement sur la base de preuves humaines (1A) et les produits dont on pense qu'ils peuvent être cancérigènes pour les humains, principalement sur la base de preuves animales (1B). Les précautions existent car, pour la majeure partie de ces produits – ceux ayant des propriétés génotoxiques –, aucun seuil de sûreté cancérigène n'est défini. Le Règlement 1107/2009 reconnaît cela, et interdit la commercialisation de ces produits dans l'Union européenne. Il s'agit d'une approche fondée sur le niveau de danger.

- 3.6.3. Une substance active, un phytoprotecteur ou un synergiste n'est approuvé(e) que si, sur la base de l'évaluation de tests de carcinogénéicité effectués conformément aux exigences en matière de données pour les substances actives, les phytoprotecteurs ou les synergistes et d'autres données et informations disponibles, notamment une analyse de la documentation scientifique examinée par l'Autorité, il/elle n'est pas – ou ne doit pas être – classé(e) cancérigène de catégorie 1A ou 1B conformément aux dispositions du règlement (CE) n° 1272/2008, à moins que l'exposition de l'homme à cette substance active, ce phytoprotecteur ou ce synergiste contenu dans un produit phytopharmaceutique ne soit négligeable dans les conditions d'utilisation réalistes proposées, c'est-à-dire si le produit est mis en œuvre dans des systèmes fermés ou dans d'autres conditions excluant tout contact avec l'homme et si les résidus de la substance active, du phytoprotecteur ou du synergiste en question dans les denrées alimentaires et les aliments pour animaux ne dépassent pas la valeur par défaut fixée conformément à l'article 18, paragraphe 1, point b), du règlement (CE) n° 396/2005.

La classification des produits chimiques, y compris les pesticides, est régie, concernant la carcinogénéicité et les autres propriétés toxiques, par une autre réglementation européenne, le Règlement (CE) 1272/2008. Selon ce règlement, une substance est considérée comme étant de catégorie 1B (probablement cancérigène pour les humains, sur la base d'études animales) s'il existe « suffisamment de preuves de sa carcinogénéicité » sur les animaux. Ce règlement, parfois appelé Règlement CLP, définit ainsi les « preuves suffisantes » :

«[U]n lien de causalité est établi entre l'agent et une incidence accrue des néoplasmes malins ou d'une combinaison donnée de néoplasmes bénins et de néoplasmes malins dans [...] au moins deux études indépendantes » valides (3.6.2.2.3.b).

En théorie, avant toute commercialisation, l'évaluation de carcinogénéicité d'un pesticide se fait sur la base des conclusions d'au moins deux études de carcinogénéicité, l'une sur les rats et l'autre sur les souris. Si les deux études sont positives, c'est-à-dire si le nombre de tumeurs

augmente de manière significative chez les animaux exposés dans les deux études, le pesticide est classé comme un cancérigène 1B. Cependant, selon le règlement CLP, des effets cancérigènes significatifs observés dans deux études indépendantes sur une seule espèce suffisent également à classer le produit dans cette catégorie 1B. Concernant le glyphosate, sept études de carcinogénéicité sur les rats et cinq sur les souris sont disponibles. Une telle accumulation peut se produire lorsqu'un produit reste commercialisé longtemps, car plusieurs producteurs peuvent demander une autorisation de commercialisation séparément.

Les études de carcinogénéicité durent au moins 24 mois pour les rats, et 18 à 24 mois pour les souris. Cela signifie que ces études couvrent approximativement les deux tiers de l'espérance de vie des animaux. L'organisation de ces études est décrite dans les lignes directrices de l'OCDE afin de permettre de les comparer et de garantir une qualité adéquate.

Dans ces études, l'incidence des tumeurs dans les groupes exposés à des doses faibles,

moyennes ou élevées est comparée à l'incidence dans un groupe de contrôle de la même expérience (« groupe témoin simultané »). On utilise généralement 50 animaux par sexe et par groupe. L'incidence des tumeurs est analysée séparément pour les mâles et les femelles, en raison d'une possible différence dans l'incidence des tumeurs en fonction des sexes. Si aucune différence en fonction des sexes n'est observée, les deux incidences font l'objet d'une analyse commune.

En principe, le produit testé est mélangé à la nourriture des animaux. Les tumeurs sont détectées et évaluées par un examen histopathologique, où les tissus sont examinés au microscope. Les tissus de tous les animaux – ceux morts ou mourant durant l'étude comme ceux qui survivent jusqu'à la fin de l'étude – sont examinés au microscope. Des échantillons de plus de 40 tissus différents sont examinés. Cet effort semble énorme – 8 000 à 16 000 lamelles à examiner –, mais ce n'est rien lorsque l'on songe que seules deux études portant sur environ 400 animaux chacune évaluent le risque de carcinogénicité pour plus de 500 millions de citoyens européens!

Pour y remédier, au moins partiellement, les lignes directrices de l'OCDE (OCDE 2009a, 2009b) indiquent que le groupe à dosage élevé doit être exposé à une dose suffisamment forte pour augmenter la probabilité de détecter un effet cancérigène. On parle alors de dose maximale tolérée (DMT). Celle-ci sert à maximiser les effets possibles sans remettre en cause l'étude elle-même, par exemple en cas de décès prématuré des animaux.

La variabilité des réactions est un élément typique des systèmes biologiques. Cette variabilité se voit dans la réaction des animaux au produit testé, par exemple via le développement de tumeurs dans les études à long terme. L'utilisation de mesures appropriées pour garantir que les effets observés sont de vrais effets et non un résultat aléatoire est une bonne pratique scientifique, justement parce que cette variabilité biologique existe. Néanmoins, une certaine probabilité d'erreur ne peut être totalement écartée. Celle-ci peut avoir deux effets contraires : elle peut masquer un

véritable résultat, ou faire passer un résultat aléatoire pour un « vrai » résultat.

La science a les moyens de réduire cette probabilité d'erreur. Ils sont décrits dans le chapitre suivant. Cependant le Règlement (CE) 1107/2009 dit clairement que l'incertitude scientifique, jusqu'à un certain point, n'est pas une raison valable pour autoriser la commercialisation ou la poursuite de la commercialisation d'un produit actif potentiellement dangereux. Le point (8) du préambule établit que « Le principe de précaution devrait être appliqué et le présent règlement devrait assurer que l'industrie démontre que les substances ou produits fabriqués ou mis sur le marché n'ont aucun effet nocif sur la santé humaine ou animale ni aucun effet inacceptable sur l'environnement » (voir Fig. 2).

- (8) Le présent règlement a pour objet de garantir un niveau élevé de protection de la santé humaine et animale et de l'environnement, et dans le même temps de préserver la compétitivité de l'agriculture communautaire. Il convient d'accorder une attention particulière à la protection des groupes vulnérables de la population, notamment les femmes enceintes, les nourrissons et les enfants. Le principe de précaution devrait être appliqué et le présent règlement devrait assurer que l'industrie démontre que les substances ou produits fabriqués ou mis sur le marché n'ont aucun effet nocif sur la santé humaine ou animale ni aucun effet inacceptable sur l'environnement.

Fig. 2

De plus, l'article 1 du texte de ce même Règlement établit que l'incertitude scientifique ne dispense pas les États de l'application du principe de précaution « afin d'éviter que des substances actives ou des produits mis sur le marché ne portent atteinte à la santé humaine et animale ou à l'environnement ». Cependant, le poids de la preuve doit également être pris en compte lors de l'évaluation de la carcinogénicité d'un pesticide. Selon le Règlement (CE) 1272/2008, « Le poids de la preuve implique le recensement des tumeurs révélées par les études humaines et animales, ainsi que l'établissement de leur degré de signification statistique » ((CE) 1272/2008, 3.6.2.2.3). Nous examinerons cela plus en détail dans le chapitre suivant.

Pour résumer : si les preuves sont suffisamment probantes, une augmentation significative du nombre de tumeurs dans deux études sur le long

terme, valides et séparées et portant sur des rats et/ou des souris sont une « preuve de carcinogénéicité suffisante » pour que le produit soit rangé dans la catégorie 1B, conformément au règlement CLP.

Chapitre 2

Méthodes scientifiques de réduction de l'incertitude

La science offre plusieurs outils pour minimiser les incertitudes découlant de la variabilité biologique. Deux documents importants décrivent ces outils et leur utilisation : le guide 116 de l'OCDE (OCDE 2012) et le guide CLP de l'ECHA (ECHA 2015). L'outil principal reste l'analyse statistique, mais plusieurs autres outils existent, comme :

- L'adéquation des dosages utilisés durant l'étude
- La relation dose-effet¹
- Les données historiques de contrôle
- La reproductibilité des effets dans des études comparables si disponible
- L'incidence des effets chez un seul sexe ou chez les deux

Si l'analyse statistique est une pierre angulaire dans l'évaluation de la carcinogénéicité, la pertinence biologique doit également être prise en compte. Cela se reflète dans le guide 116 de l'OCDE : « Un élément statistiquement significatif n'est pas nécessairement biologiquement important [...] De même, déclarer un résultat comme non significatif [...] ne doit pas être interprété comme un effet sans importance biologique, ni valider l'hypothèse d'une absence d'effet » (OCDE 2012, p. 118).

¹ Cela signifie que l'effet s'accroît lorsque la dose augmente, renforçant ainsi l'argument que l'effet est causé par le produit testé.

Cette seconde partie est très importante, nous y reviendrons.

En général, les relations dose-effet, la reproductibilité des effets dans des études comparables et la connaissance des mécanismes d'action sont importantes pour évaluer la pertinence biologique et la signification statistique. Mais il nous faut d'abord examiner les outils mentionnés dans les documents-guides et les lignes directrices : analyses statistiques, données de contrôle historique et adéquation de la dose élevée utilisée.

Analyse statistique

Le guide OCDE 116 établit que, concernant le type d'analyse statistique pour les études de la carcinogénéicité sur les animaux, « des tests de tendance et des tests de comparaison par paires sont recommandés pour déterminer si l'augmentation apparente de l'incidence des tumeurs est aléatoire et non un effet découlant du traitement. Un test de tendance comme le test de Cochran-Armitage (Snedecor & Cochran, 1967) détermine si les résultats pour tous les groupes de dosage augmentent parallèlement à l'augmentation de la dose. Une comparaison par paires, comme le test exact de Fisher (Fisher, 1950), détermine si l'incidence dans un groupe de dosage a augmenté par rapport au groupe de contrôle (OCDE 2012, p. 116).

Dans le même paragraphe, le guide souligne que :

« Une signification dans l'un de ces tests suffit à rejeter l'hypothèse de résultats aléatoires. Un résultat statistiquement significatif peut ou non être biologiquement significatif, **et vice-versa** » (OCDE 2012, p. 116, gras ajouté).

Le guide de l'ECHA souligne que « **toute** augmentation statistiquement significative de l'incidence des tumeurs, en particulier lorsqu'une relation dose-effet existe, est généralement considérée comme une preuve

d'activité cancérogène » (ECHA 2015, p. 375, gras ajouté).

Pris conjointement, ces deux documents-guides nous portent clairement à la conclusion qu'il est faux de vouloir faire s'opposer ces deux approches (tests de tendance et tests de comparaisons par paires).

Tests statistiques uni- ou bilatéraux

Une autre question cruciale est celle de savoir si l'analyse statistique se fait au moyen d'un test unilatéral ou bilatéral.

Les tests bilatéraux examinent la signification statistique d'un changement suite à un traitement, dans les deux directions. Suite à l'exposition à un produit, le niveau de glucose dans le sang peut par exemple s'accroître ou décroître. Au contraire, un test unilatéral examine la signification statistique d'un changement dans une seule direction, doublant ainsi la puissance statistique. C'est pourquoi il est important de mentionner dans chaque rapport quel type de test est utilisé. Dans le cas des études d'évaluation des risques de carcinogénicité, le bon sens nous indique que seul l'**accroissement** de l'incidence des tumeurs est pertinent. Si, concernant les paramètres sanguins (concentrations en glucose ou en protéine), tant l'accroissement que le décroissement peuvent être biologiquement pertinents, il est évident que seul l'**accroissement** des tumeurs par rapport aux animaux de contrôle mesure la carcinogénicité.

Considérant ce qui vient d'être dit, le guide OCDE 116 n'est pas complètement clair concernant la préférence pour l'un ou l'autre type de test. « Dans une étude de carcinogénicité, on s'attend souvent à ce que l'évolution consiste en un accroissement des tumeurs dans le groupe testé, et un test unilatéral peut être considéré comme plus approprié ; cependant, ce choix n'est pas exempt de controverses. Si le traitement peut également avoir des effets protecteurs (par exemple réduire ou retarder l'incidence de tumeurs), un test bilatéral peut être plus approprié » (OCDE 2012, p. 133).

Dans tous les cas, ces considérations contribuent à l'opinion que le manque de signification statistique de comparaisons bilatérales par paires doit être mis en relation avec d'autres approches statistiques.

Adéquation de la dose élevée utilisée

Le guide ECHA indique que les tumeurs « n'apparaissant **que** suite à l'exposition à une dose excessive associée à une toxicité **grave** ont généralement un potentiel cancérogène plus douteux pour les humains » (ECHA 2015, p. 379, gras ajouté). Parallèlement, les documents de l'ECHA et de l'OCDE établissent que la toxicité minimale (caractérisée par une réduction de la prise de poids corporelle d'approximativement 10%) doit être provoquée chez le groupe exposé à un dosage élevé. Ce dosage ne devrait pas modifier l'espérance de vie des animaux suite à des « effets autres que cancérogènes » (ECHA 2015, p. 379). Cette dose provoquant une toxicité minimale est aussi appelée « dose maximale tolérée » (DMT).

Les deux documents indiquent qu'il faut chercher à éviter une toxicité excessive qui remettrait en cause l'utilité de l'étude. Deux inquiétudes surgissent concernant cette toxicité excessive. Premièrement, une dose trop élevée pourrait réduire l'espérance de vie des animaux, réduisant ainsi le laps de temps pendant lequel ils peuvent développer des tumeurs, ou réduire la puissance statistique du fait du nombre d'animaux perdus. Deuxièmement, les effets toxiques pourraient devenir la cause secondaire de cancers non directement induits par le produit testé, par exemple dans le cas d'une nécrose des tissus associée à une hyperplasie régénérative. La dose maximale doit donc être suffisamment basse pour éviter les effets secondaires tout en étant suffisamment élevée pour permettre de détecter des effets cancérogènes (Rhombert et al. 2007).

En outre, le guide OCDE 116 définit une « dose limite ». Il recommande un maximum de 50 000 mg de produit testé par kilogramme d'alimentation pour des « raisons nutritionnelles et éventuellement autrement physiologiques » (OCDE 2012, p. 54). Cela reviendrait à établir une

dose d'approximativement 5 000 mg/kg de masse corporelle pour les souris et 2 500 mg/kg de masse corporelle pour les rats.

Le présent rapport clarifiera la signification du niveau de la dose maximale.

Relation dose-effet

Selon le guide de l'ECHA, « toute augmentation statistiquement significative de l'incidence des tumeurs, **en particulier lorsqu'une relation dose-effet existe**, est généralement une preuve d'activité cancérogène » (ECHA 2015, p. 375, gras ajouté). Aucune autre explication n'est fournie, mais il n'est pas nécessaire d'expliquer plus avant qu'une augmentation de l'effet lorsque le dosage augmente accroît le poids de la preuve.

Données historiques de contrôle

Pour les études de carcinogénicité, les données historiques de contrôle consistent en une compilation de l'incidence de tumeurs chez les animaux de contrôles d'études précédentes. L'ECHA encourage le recours aux données historiques de contrôle en particulier pour les types de tumeurs « dont l'incidence est variable et potentiellement élevée », afin de garantir que les effets observés sont valides et non aléatoires (ECHA 2015, p. 375). Cependant, selon le guide 116 de l'OCDE, « Il faut souligner que le groupe témoin simultané est **toujours** le contrôle le plus important » (OCDE 2012, p. 135, gras ajouté).

Comme l'incidence spontanée de tumeurs peut être grandement influencée par les conditions de vie et le bagage génétique des animaux, les deux documents guides recommandent fortement de vérifier que les données historiques de contrôle correspondent au groupe témoin simultané autant que possible. Afin de garantir cette correspondance, les données historiques de contrôle doivent avoir été recueillies auprès d'animaux de même souche, idéalement provenant du même laboratoire, et avoir été recueillies dans les 5 ans précédant l'étude (OCDE 2012, p. 135 et ECHA 2015, p. 376). De plus, ils recommandent d'éviter certains paramètres statistiques (moyennes arithmétiques et écarts-types) dans

la description des données historiques de contrôle, car elles peuvent être affectées par des valeurs aberrantes inattendues (OCDE 2012, p. 135). Le guide de l'OCDE ne mentionne même pas les écarts simples, car il s'agit d'une mesure encore pire que celle de l'écart-type, qui pourrait faire des valeurs aberrantes une norme. Le guide 116 encourage au contraire l'utilisation de médianes plutôt que de moyennes arithmétiques, et l'utilisation de l'écart interquartile (écartement moyen) plutôt que simple.

Ces recommandations sont un puissant outil pour renforcer l'évaluation des résultats de l'étude. Un manquement à ces recommandations peut, lui, entraîner des conclusions sérieusement erronées.

Reproductibilité dans des études similaires

Il est évident que, si l'on peut observer le même effet dans d'autres études, les preuves ont plus de poids. Cependant, il faut garder à l'esprit que les conditions environnementales, le bagage génétique des animaux et bien d'autres facteurs variables ont une influence massive sur les effets induits par les produits. C'est pourquoi, pour éviter des conclusions erronées, il est nécessaire de garantir que toutes les études comparées sont véritablement comparables, qu'elles sont, donc, similaire dans leurs aspects principaux.

Lors de la comparaison des résultats d'études différentes, il est moins problématique de faire des comparaisons qualitatives (observation ou non d'un effet). Pour les comparaisons quantitatives (un effet similaire - même type de tumeur, incidence similaire - est observé pour une dose sensiblement identique), les mêmes réserves que lors de l'utilisation des données historiques de contrôle devraient s'appliquer : exclusivement des études sur la même souche, dans le même laps de temps, dans des conditions environnementales comparables. Dans les faits, deux études différentes sont rarement comparables quantitativement, car plusieurs facteurs, comme les conditions d'étude et le bagage génétique des animaux, varient souvent. C'est pourquoi,

lorsque l'on a affaire à des études non comparables à cet égard, seules des comparaisons qualitatives devraient être effectuées.

Contrôle de vraisemblance : le glyphosate est-il cancérogène ?

Avec ces connaissances en poche, nous pouvons maintenant examiner les données pour parvenir à une conclusion scientifique sur la carcinogénicité ou non du glyphosate. Nous nous fonderons pour cela sur l'incidence de tumeurs dans plusieurs études sur des animaux. Le tableau 1 servira de référence. Il contient une présentation condensée des données du rapport des autorités allemandes à l'ECHA (BAuA 2016) : durée de l'étude, souche, doses, incidence des tumeurs.

Tableau 1 : information de base des études et résumé de l'incidence de tumeurs chez les mâles (sauf indication contraire) dans les études prises en compte par les autorités européennes. Une valeur de p de 0,05 (5% de chance) ou moins est considérée comme statistiquement significative. Les valeurs de p sont établies pour les comparaisons par paires entre le groupe à dose élevée et le groupe de contrôle. Les tests utilisés étaient bilatéraux. Le nombre d'animaux par groupe variait de 43 à 60 en fonction des études.

Étude (année) Durée (mois)	Espèce/Souche	Type de tumeur	Doses (mg/kg masse corporelle) ----- Incidence de tumeurs	Valeurs de p pour les tests de tendance/comparaisons par paires (valeurs significatives en gras et soulignées)
Lankas (1981) (26 mois)	Rat/SD	Épithéliomes du pancréas	0 – 3 – 10.3 – 31.5 ----- 0 – 0 – 0 – 1	0.0496 / 1.000 (Fisher)
Stout et Ruecker (1990) (24 mois)	Rat/SD	Épithéliomes insulaire du pancréas	0 – 89 – 362 – 940 ----- 1 – 8 – 5 – 7	0.1687 / 0.062 (Fisher)
		Adénomes des cellules du foie	0 – 89 – 362 – 940 ----- 2 – 2 – 3 – 7	0.0171 / 0.162 (Fisher)
		Adénomes et épithéliomes des cellules du foie	0 – 89 – 362 – 940 ----- 5 – 4 – 4 – 9	0.0752 / 0.392 (Fisher)
		Adénomes parafolliculaires chez les femelles	0 – 89 – 362 – 940 ----- 2 – 2 – 6 – 6	0.0435 / 0.168*** (Fisher)
Knezevich et Hogan (1983) (24 mois)	Souris/ Crl:CD-1, Charles River Wilmington	Néoplasmes lymphoréticulaires *	0 – 157 – 814 – 4841 ----- 2 – 5 – 4 – 2	Pas de différence significative; aucun détail dans le rapport CLH
		Épithéliomes rénaux	0 – 157 – 814 – 4841 ----- 0 – 0 – 1 – 2	0.0370 / 0.495 (Fisher)
		Adénomes et épithéliomes rénaux	0 – 157 – 814 – 4841 ----- 1 – 0 – 1 – 3	0.0339 / 0.617 (Fisher)
Atkinson et al. (1993) (24 mois)	Souris/	Lymphomes malins **	0 – 100 – 300 – 1000 ----- 4 – 2 – 1 – 6	Statistiques impossibles en raison

	Crl:CD-1, Charles River Portage			d'une histopathologie incomplète
		Hémangiosarcomes	0 – 100 – 300 – 1000 ----- 0 – 0 – 0 – 4	0.0004 / 0.059 (Fisher)
Sugimoto (1997) (18 mois)	Souris/ Crj:CD-1	Lymphomes malins	0 – 165 – 838 – 4348 ----- 2 – 2 – 0 – 6	0.0085 / 0.269 (Fisher)
		Hémangiosarcomes	0 – 165 – 838 – 4348 ----- 0 – 0 – 0 – 2	0.0078 / 0.495 (Fisher)
		Adénomes tubulaires rénaux	0 – 165 – 838 – 4348 ----- 0 – 0 – 0 – 2	0.0078 / 0.495 (Fisher)
Kumar (2001) (18 mois)	Souris/ Swiss Albino	Lymphomes malins	0 – 15 – 151 – 1460 ----- 10 – 15 – 16 – 19	0.0655 / 0.077 (Fisher)
		Lymphomes malins chez les femelles	0 – 15 – 151 – 1460 ----- 18 – 20 – 19 – 25	0.068 / 0.225 (Fisher)
		Adénomes tubulaires rénaux	0 – 15 – 151 – 1460 ----- 0 – 0 – 1 – 2	0.0390 / 0.495 (Fisher)
Wood et al. (2009) (18 mois)	Souris/ Crl:CD-1	Lymphomes malins	0 – 71 – 234 – 810 ----- 0 – 1 – 2 – 5	0.0037 / 0.067 (Chi carré)

*pas de données concernant les lymphomes malins

**les incidences rapportées sont uniquement celles des glandes lymphatiques présentant des changements macroscopiques (BAuA 2016)

*** calcul propre, non donné dans BAuA (2016)

Conformément à la recommandation qui déclare qu'une signification dans l'un des deux tests (comparaisons par paires ou tests de tendance) suffit à rejeter l'hypothèse que les résultats sont aléatoires, on peut observer un total de 11 augmentations statistiquement significatives de l'incidence des tumeurs dans deux études sur les rats et cinq sur les souris. Quatre incidences de plus deviennent statistiquement significatives si l'on emploie des tests unilatéraux (voir OCDE 2012, p. 133).

On se rappellera que « toute augmentation statistiquement significative de l'incidence des tumeurs [...] est généralement considérée comme une preuve d'activité cancérogène » (voir le chapitre « Analyse statistique » pour l'intégralité de la citation) et que deux études montrant un accroissement du nombre de tumeurs sont nécessaires, selon le Règlement (CE) 1272/2008. Ces données sont donc plus que suffisantes pour placer le glyphosate dans la

catégorie 1B, celle des substances dont on suppose qu'elles présentent un risque cancérogène pour les humains, sur la base de preuves animales. Les lignes directrices de l'ECHA ne disent pas autre chose : « De manière générale, si l'exposition à un produit résulte en un accroissement du nombre de tumeurs, le produit remplit les critères de classification des produits cancérogènes. S'il est prouvé que la substance cause des tumeurs malignes, cela constitue en général une preuve suffisante de sa carcinogénicité et le range dans la catégorie 1B » (ECHA 2015, p. 377).

Récemment, huit autres incidences statistiquement significatives d'accroissement du nombre de tumeurs ont été identifiées (à l'aide de tests statistiques unilatéraux) dans sept études différentes (Portier 2017, Portier et Clausing 2017), sur la base d'une nouvelle analyse des données originales des rapports d'études. Si l'on prend ces nouveaux résultats en

compte, le nombre d'études montrant un accroissement statistiquement significatif des effets tumorigènes s'élève à six études sur les rats et cinq sur les souris, portant le total significatif d'accroissement du nombre de tumeurs à 18.

Poids de la preuve

Dans le chapitre précédent (« Méthodes scientifiques de réduction de l'incertitude »), plusieurs outils permettant de minimiser l'incertitude due à la variabilité biologique étaient décrits. On appelle approche en fonction du poids de la preuve une analyse utilisant ces outils. Comme indiqué ci-dessous, l'approche en fonction du poids de la preuve, correctement appliquée aux études disponibles sur le glyphosate, renforce encore la conclusion que le produit est un cancérigène de catégorie 1B. Dans un souci de simplicité, nous nous concentrerons sur les études sur les souris, en gardant à l'esprit qu'un accroissement significatif du nombre de tumeurs dans deux études valides différentes sur des rats et/ou des souris est une « preuve suffisante de carcinogénicité » pour le Règlement (CE) 1272/2008 (3.6.2.2.3.b).

Reproductibilité des effets entre études

Trois types différents de tumeurs ont connu une augmentation statistiquement significative dans cinq études sur les souris : adénomes/épithéliome rénaux (du rein), hémangiosarcomes (cancer du réseau sanguin) et lymphomes malins (cancer des leucocytes et de leurs précurseurs). Il faut souligner que, concernant les tumeurs rénales et les lymphomes malins, l'augmentation a été détectée dans trois études différentes, contre deux études différentes pour les hémangiosarcomes, ce qui montre une répétabilité qualitative des effets.

Une comparaison quantitative serait inappropriée, car les études ont été réalisées dans des laboratoires différents, sur des souches différentes, et, parfois, à des époques considérablement différentes. Toutefois, si l'on considérait que la comparaison quantitative est

nécessaire, la meilleure pratique scientifique serait de s'assurer que les mêmes conditions ont été appliquées pour les données historiques de contrôle (voir chapitre ci-dessus, « Données historiques de contrôle »).

On sait par exemple que des souches de souris différentes réagissent différemment aux cancérigènes connus, depuis l'étude de Festing (1995). Les études regroupant plusieurs souches de souris ne devraient donc pas être regroupées et utilisées pour tirer des conclusions quant à la reproductibilité quantitative d'un effet entre plusieurs études.

Relation dose-effet

Si les hémangiosarcomes n'étaient observés que dans les groupes à dose élevée dans les études concernées, deux des trois études présentant un accroissement de l'incidence des lymphomes malins montraient une relation dose-effet. De même, deux études sur trois montraient une incidence accrue en fonction de la dose pour les adénomes et épithéliomes tubulaires rénaux. Ces données figurent dans le tableau 1.

Adéquation des doses employées dans les études

Dans toutes les études, les doses employées restaient sous la limite maximale recommandée par le guide 116 de l'OCDE, c'est-à-dire une valeur maximale de 50 000mg de produit testé par kilogramme d'alimentation (OCDE 2012, p. 54). Des doses trop faibles pourraient être problématiques si aucun effet cancérigène n'avait été détecté, mais ce n'a pas été le cas pour le glyphosate. Toutefois, aucune preuve de toxicité excessive n'a été fournie dans le rapport de ré-approbation (RMS Allemagne 2015a), où les études étaient résumées, ce qui a conduit à la conclusion qu'aucune étude ne montrait de toxicité excessive. La survie des animaux n'a pas été affectée. Aucune augmentation significative de changements pathologiques concernant le développement de tumeurs n'a été décrite.

Si les documents-cadres recommandent de considérer une perte de masse corporelle

d'environ 10% comme déterminante pour établir la dose maximale tolérable (DMT) (OCDE 2012, ECHA 2015), il faut signaler que l'étude de Knezevich et Hogan (1983) a administré le produit dans une concentration de 30 g/kg d'alimentation (30 000 ppm) alors que l'étude de Sugimoto (1997) a utilisé 40 g/kg d'alimentation (40 000 ppm). Dans l'étude de Sugimoto (1997), la masse corporelle des mâles du groupe exposé à cette dose était de 7% inférieure à celle des animaux du groupe témoin, mais leur consommation avait baissé de manière comparable (6% inférieure à celle du groupe témoin). Aucune donnée à ce sujet n'est disponible dans l'étude de Knezevich et Hogan (1983). Les rapports de Wood et al. (2009) et de Kumar (2001) ne montrent pas de différence de masse corporelle par rapport aux groupes témoins simultanés. Dans le cas de l'étude d'Atkinson et al. (1993), le rapport de ré-approbation ne présentait aucune donnée, mais la dose maximale utilisée était de 1 000 mg/kg de masse corporelle, ce qui reste dans les doses couvertes par Wood et al. (2009) et Kumar (2001).

Données historiques de contrôle

L'utilisation de données historiques de contrôle est particulièrement pertinente pour les lymphomes malins, car c'est un type de tumeur qui apparaît « avec une incidence variable et potentiellement élevée » (ECHA 2015, p. 135). Les rapports des autorités (RMS Allemagne 2015a, BAuA 2016) font état de données historiques de contrôle acceptables pour les lymphomes malins dans les études de Kumar (2001) et Sugimoto (1997), mais pas pour Wood et al. (2009). Les données historiques de contrôle étaient disponibles uniquement en tant que données combinées pour les deux sexes, mais, en raison d'une différence genrée forte dans l'incidence de lymphomes malins (les femelles ont une incidence plus élevée), il est crucial de séparer les deux.

Dans l'étude de Kumar (2001), l'incidence dans le groupe à dose élevée (38%) était supérieure à l'écart simple des données historiques de contrôle (30%). À l'aide de mesure statistiques appropriées (médianes, écart interquartile), la

différence entre la référence et le groupe à dose élevée serait encore plus forte ; l'étude, ainsi, fournirait une preuve encore plus probante de la carcinogénicité du glyphosate.

Dans l'étude de Sugimoto (1997), l'incidence de lymphome malin dans le groupe à dose élevée était de 12%, comparé à huit des neuf études formant les données historiques de contrôle et qui avaient une incidence de 6% ou moins, selon le rapport de ré-approbation des autorités allemandes (RMS Allemagne 2015a, Volume 3 B.6, p. 528). En d'autres termes, à l'exception des animaux témoins d'une étude précédente (qui doit être considérée comme une « aberration » selon l'OCDE), les animaux du groupe à haute dose ont une incidence de lymphome malin au moins deux fois supérieure à celle des groupes témoins historiques. Cela soutient la conclusion qu'une augmentation statistique de l'incidence du lymphome malin dans le groupe à dose élevée est biologiquement significative.

Autres considérations sur le poids de la preuve

Il est nécessaire de prendre en compte quatre autres éléments mentionnés dans le guide de l'ECHA (2015) et le Règlement (CE) 1272/2008 pour évaluer la force des preuves concernant la carcinogénicité du glyphosate.

1. Les résultats multi-sites ajoutent de la valeur au poids de la preuve. Cela se voit dans cinq des sept études listées dans le tableau 1.
2. Les résultats ont été observés tant chez les rats que chez les souris (voir tableau 1, ci-dessus, et Portier 2017), ce qui augmente le poids de la preuve.
3. La progression maligne des lésions augmente également le poids de la preuve. Cela se voit dans les tumeurs rénales chez Knezevich et Hogan (1983). Il faut noter que cette étude a duré 24 mois et portait sur des souris. Deux autres études (Sugimoto 1997 et Kumar 2001) ont mis en évidence des adénomes tubulaires rénaux mais pas d'épithéliome rénal. Cependant, ces études n'ont duré que 18 mois, et on pourrait s'attendre à une progression

maligne si elles avaient duré 24 mois. Concernant les hémangiosarcomes et les lymphomes malins, la progression maligne n'a pas pu être évaluée à cause du type de tumeur concernée.

4. Enfin, deux mécanismes possibles de carcinogénicité du glyphosate ont été décrits par le CIRC (2015) sur la base d'une abondante littérature scientifique : la génotoxicité (capacité à endommager l'ADN) et le stress oxydant.

Résumé concernant le poids de la preuve

Au total, 11 augmentations statistiquement significatives de l'incidence de tumeurs ont été observées dans deux études sur les rats et dans cinq sur les souris.

Le Règlement (CE) 1272/2008 (Fig. 3) et le guide de l'ECHA (ECHA 2015) identifient plusieurs facteurs importants pour juger du poids de la preuve.

Si l'on applique les facteurs ci-dessus (Fig. 3) aux données disponibles pour évaluer le glyphosate, voici ce qu'on obtient :

Certains facteurs importants qui peuvent être pris en considération lors de l'évaluation du niveau de risque général sont:

- a) le type de tumeur et l'incidence de base;
- b) les effets sur des sites multiples;
- c) l'évolution des lésions vers la malignité;
- d) la réduction de la latence tumorale;
- e) les effets apparaissant chez un seul des deux sexes ou les deux;
- f) les effets touchant une seule espèce ou plusieurs;
- g) l'existence d'une analogie de structure avec une ou plusieurs substances dont la cancérogénicité est bien attestée;
- h) les voies d'exposition;
- i) la comparaison de l'absorption, de la distribution, du métabolisme et de l'excrétion entre les animaux d'essai et les êtres humains;
- j) la possibilité d'une toxicité excessive aux doses d'essai qui peut conduire à une interprétation erronée des résultats;
- k) le mode d'action et sa pertinence pour l'être humain, par exemple la cytotoxicité avec stimulation de prolifération, la mitogénèse, l'immunosuppression et la mutagénicité.

Mutagénicité: il est établi que les phénomènes génétiques jouent un rôle central dans le processus général de développement du cancer. Aussi la mise en évidence d'une activité mutagène *in vivo* peut-elle être l'indication du potentiel cancérogène d'une substance.

Fig.3 Facteurs importants à prendre en compte dans l'évaluation du niveau global de carcinogénicité selon le Règlement (CE) 1272/2008, point 3.6.2.2.6.

- (a) Confirmé par les données historiques de contrôle
- (b) Confirmé par les données empiriques
- (c) Confirmé pour les tumeurs rénales ; non applicable pour les lymphomes malins et les hémangiosarcomes
- (d) Non confirmé parce que non démontré
- (e) Non confirmé parce que les effets dominant chez les mâles mais que l'on peut observer certains effets chez les femelles
- (f) Confirmé : les effets ont été observés chez les souris et chez les rats
- (g) Non confirmé : pas de cancérigène connu avec une structure analogue

- (h) Confirmé : l'exposition par voie orale est hautement possible pour les humains
- (i) Impossible, aucune donnée humaine concernant l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion
- (j) Confirmé : observation des effets sans toxicité excessive
- (k) Confirmé : la génotoxicité et le stress oxydant sont des mécanismes possibles.

Ainsi, 10 des 11 critères étaient applicables, et 8 d'entre eux confirment la conclusion que l'augmentation statistique de l'incidence des tumeurs observée dans les études sur la carcinogénicité du glyphosate sont de vrais effets.

Chapitre 4

Comment les autorités ont faussé leur évaluation

Les autorités européennes semblent avoir adopté une stratégie de déni des preuves scientifiques, qu'il s'agisse du BfR, de l'EFSA ou de l'ECHA. Avant tout concernant la question centrale de la carcinogénicité du glyphosate, comme le montrent les résultats des analyses statistiques. À l'origine, le BfR, dans son rapport pour l'EFSA (RMS Allemagne 2015a, Volume 3 B.6), mentionnait une seule incidence significative accrue des tumeurs (chez les mâles et les femelles) dans une étude sur les souris, et une autre dans le groupe à dose faible dans une étude sur les rats. Ce n'est que suite à la publication de la monographie du CIRC sur le glyphosate (CIRC 2015), qui classait le glyphosate comme probable cancérigène pour les humains que les autorités ont été forcées d'admettre l'existence des résultats statistiquement significatifs présentés dans le tableau 1 (RMS Allemagne 2015b, BAuA 2016).

On a récemment appris que deux études sur les rats et cinq sur les souris montraient huit incidences supplémentaires d'accroissement du nombre de tumeurs (Portier 2017, Portier et Clausen 2017), sans que cela n'ait été rapporté

par l'industrie ou remarqué par les autorités européennes.

Afin de soutenir leurs allégations de non-carcinogénicité, l'EFSA et l'ECHA ont fabriqué des « preuves », et ce en violation des recommandations des documents cadres (OCDE 2012, ECHA 2015) et des bonnes pratiques scientifiques.

Le guide de l'ECHA souligne que « dans la plupart des cas, il est nécessaire de faire appel au jugement d'experts pour déterminer la catégorie de carcinogénicité appropriée » (ECHA 2015, p. 370). Il est cependant vital de signaler que cet avis d'experts doit se faire dans le cadre de ces documents cadres pour éviter à l'évaluation de donner un avantage à certains groupes d'intérêts ou de s'éloigner de la bonne pratique de rédiger des décisions fondées sur les preuves. Le prochain chapitre montrera comment cette déviation a été mise en place concernant l'évaluation de la carcinogénicité du glyphosate, et comment les experts ont outrepassé les règles des documents cadres.

Utilisation de méthodes statistiques par les autorités

Les autorités ont d'abord affirmé que l'exposition au glyphosate ne provoquait pas d'accroissement statistiquement significatif de l'incidence de tumeurs. Dans la version finale du

rapport de ré-approbation, en date du 31 mars 2015, le BfR identifie une seule étude sur les souris présentant un accroissement significatif d'un type de tumeur (lymphome malin), sur un total de cinq études sur les souris. Le BfR a alors déclaré que « les preuves du potentiel cancérigène du glyphosate sur cette souche de souris sont limitées », ce qui l'a amené à la conclusion que le glyphosate n'était pas cancérigène.

Mais on a depuis appris que ces résultats ont été générés en utilisant des méthodes statistiques défectueuses. La publication de la monographie du CIRC sur le glyphosate (CIRC 2015) a poussé le BfR à reprendre sa propre évaluation. Cette nouvelle mouture a été publiée dans les annexes du rapport de ré-approbation, complété le 31 août 2015. Dans ces annexes, le BfR admet s'être « initialement [...] reposé sur les évaluations statistiques fournies dans les études » (RMS Allemagne 2015b, p.36) plutôt que de vérifier les évaluations de l'industrie ou de faire les siennes propres.

La réévaluation de ses statistiques par le BfR présentait un accroissement statistiquement significatif de 11 incidences de tumeurs, dans deux études sur les rats et cinq sur les souris, grâce à l'utilisation de tests de tendance, comme le recommandaient les documents cadres.

Il est extraordinaire que la découverte par Portier (2017) de huit autres accroissements de l'incidence de tumeurs (dans six études sur les rats et deux sur les souris) n'ait même pas été mentionnée dans les rapports de l'industrie ou repérée par les autorités européennes. Cela remet en question la déclaration du BfR, qui affirmait avoir réalisé un « examen détaillé et de qualité de toutes [...] les études originales et publiées dans la littérature scientifique », et que, « le BfR a réalisé ses propres évaluations pour chaque chapitre [du rapport de ré-approbation] ». ² Cela fait également planer des doutes sur la qualité du rapport d'évaluation de l'ECHA.

² Selon une lettre au ministère allemand de l'agriculture, en date du 29 juin 2015 et signée

Après avoir présenté les résultats de leurs nouveaux calculs à l'aide d'un test de tendance, les autorités ont continué d'utiliser les comparaisons par paires comme référence (sans raison), ce qui n'est pas conforme à la recommandation de l'OCDE qui considère qu'un résultat significatif dans l'un ou l'autre des tests suffit à rejeter l'hypothèse de résultats dus au hasard. L'EFSA a soutenu que « Aucune preuve n'a été confirmée par la vaste majorité des experts (à l'exception de l'opinion d'une minorité) chez les rats ou chez les souris, en raison de l'absence de résultats significatifs dans les tests de comparaisons par paires » (EFSA 2015, p. 11). L'ECHA conclue, de manière similaire, que « L'accroissement de l'incidence des tumeurs n'est pas significatif dans les comparaisons par paires avec des groupes témoins réalisées par le test exact de Fisher » (ECHA 2017, p. 52). Comme expliqué ci-dessus, cette manière de réaliser des évaluations statistiques viole les recommandations de l'OCDE.

Mais ce n'est pas l'unique défaut de l'évaluation statistique des autorités.

Il existe de bonnes raisons d'utiliser des tests statistiques unilatéraux (voir chapitre « Tests statistiques uni ou multilatéraux »). Cela concerne en particulier l'accroissement du nombre de lymphomes malins dans l'étude de Kumar (2001) ; cet accroissement, si l'on prend en compte simultanément les deux arguments décrits dans les documents cadres, devient statistiquement significatif. L'ECHA soutient que le test z utilisé dans l'étude est inapproprié, et que « si le test exact de Fisher, plus courant, avait été utilisé, des valeurs de p de 0,077 ou même de 0,225 auraient été obtenues, ce qui aurait rendu les résultats pour les deux sexes non significatifs ». En outre, « le test de tendance produisait également une valeur de p supérieure à 0,05 » (BAuA 2016, p. 69) et donc

par Peter Bleser, en réponse à une question écrite de M. Harald Ebner, député allemand.

non statistiquement significative. Cependant, pour les mâles, les valeurs de p étaient légèrement supérieures à 0,05, tant pour les comparaisons par paires que pour les tests de tendance (voir tableau 1), ce qui rend donc les résultats statistiquement significatifs dans un test unilatéral. L'observation de l'accroissement significatif du nombre de lymphomes malins dans deux autres études sur les souris devrait justifier la nécessité de considérer cette étude pertinente. Comme le déclare, l'OCDE, « un résultat non significatif [...] ne devrait pas mener à l'interprétation que l'effet observé n'est pas biologiquement important » (OCDE 2012, p. 118).

De fait, en utilisant un test statistique unilatéral (OCDE 2012, p. 133), l'incidence accrue des tumeurs, mise en avant par une valeur de p inférieure à 0,05 (il faut diviser par 2 les valeurs de p figurant dans le tableau 1), devient évidente pour des tests de tendance dans sept études, et dans quatre autres pour des tests de comparaisons par paires. Les tests statistiques unilatéraux peuvent paraître plus appropriés, car, pour l'évaluation du potentiel cancérigène d'un pesticide, seul un accroissement du nombre de tumeurs devrait être considéré comme un résultat pertinent.

Si l'on ajoute à cela l'omission, décrite ci-dessus (Portier 2017, Portier et Clausing 2017), de huit accroissements significatifs du nombre de tumeurs, cela jette un doute grave sur la validité scientifique des évaluations statistiques de l'EFSA et de l'ECHA. Ce n'est qu'en violant les recommandations de l'OCDE concernant les analyses statistiques que l'EFSA a pu conclure que « aucune preuve de carcinogénicité n'a été observée chez les rats ni chez les souris » (EFSA 2015, p. 10).

Le comité d'évaluation des risques de l'ECHA a également adopté cette approche, pour parvenir aux mêmes conclusions sur la base d'un manque apparent de signification statistique dans des comparaisons par paires. Ainsi, l'ECHA a violé ses propres lignes directrices, qui établissent que « **toute** augmentation

statistiquement significative de l'incidence des tumeurs, en particulier lorsqu'une relation dose-effet existe, est généralement considérée comme une preuve d'activité cancérigène » (ECHA 2015, p. 375, gras ajouté).

Poids de la preuve

Une fois la signification statistique de l'accroissement des tumeurs devenue difficile à nier pour l'EFSA et l'ECHA (puisque leurs propres évaluations confirmaient cet accroissement lors de l'utilisation de tests de tendances), ces agences se sont tournées vers une approche en fonction du poids de la preuve pour défendre leurs conclusions concernant la carcinogénicité du glyphosate. Le nom de cette approche suggère que les autorités ont réalisé une évaluation exhaustive et objective. Cependant, si l'on s'intéresse à la manière dont elles ont appliqué cette approche, on voit que leur méthodologie était gravement défectueuse. Appliquée correctement, cette approche soutient au contraire l'analyse statistique correcte qui conduirait à classer sans équivoque le glyphosate dans la catégorie des cancérigènes 1B (voir également Clausing 2017).

Reproductibilité des effets entre études

Concernant les études sur les souris, un accroissement statistiquement significatif a été noté pour les tumeurs rénales dans trois études sur cinq ; pour les hémangiosarcomes, dans deux études sur cinq ; pour le lymphome malin, dans trois études sur trois (comme expliqué ci-dessus, deux études n'étaient pas valides en ce qui concerne l'évaluation du lymphome malin, et doivent donc être écartées). La reproductibilité **qualitative** (le fait qu'un effet soit observé) a même été prise en considération par l'ECHA (ECHA 2017, p. 38), alors que l'EFSA a simplement déclaré un « manque de consistance dans plusieurs études sur des animaux » (EFSA 2015, p. 11).

Concernant les comparaisons **quantitatives**, elles ne sont légitimes que si les études comparées sont véritablement comparables, comme expliqué auparavant. Ce n'est pas le cas

si les études sont réalisées dans divers laboratoires à des époques différentes et sur des animaux d'origine ou de souches différentes. Ni l'EFSA ni l'ECHA n'ont pu démontrer la comparabilité des cinq études sur les souris en question. C'est pourquoi les comparaisons quantitatives telles qu'effectuées par le BfR dans ses rapports à l'EFSA et à l'ECHA pour mettre en lumière une possible inconsistance quantitative ne sont pas scientifiquement valides.

Pour la même raison, aucun toxicologue ne fonderait le choix de la dose pour une étude à long terme sur les résultats d'une étude réalisée dans un autre laboratoire, il y a plusieurs années, sur des animaux provenant d'un autre centre ou même d'une autre souche. Cela montre les failles de la comparaison quantitative des autorités dans les différents résultats d'étude.

Relation dose-effet

Une incidence accrue de tumeurs a été observée dans les groupes à dose faible ou moyenne, ainsi

que dans le groupe à dose élevée, de manière dose-dépendante (tableau 2). Cela fait fortement pencher la balance en faveur de la carcinogénicité du glyphosate, mais n'a pas été pris en compte par l'EFSA ou l'ECHA. Des tests de tendance ont par ailleurs confirmé que ces effets étaient statistiquement significatifs. On se rappellera que « Un test de tendance [...] examine la possibilité que les résultats dans tous les groupes en fonction des doses augmentent avec la dose elle-même » (OCDE 2012, p. 116).

Dans certaines études ayant observé des tumeurs uniquement dans le groupe à dose élevée, la relation dose-effet aurait pu devenir évidente sur une durée de 24 mois. Cela concerne les hémangiosarcomes dans l'étude de 18 mois d'Atkinson et al. (1993) et les hémangiosarcomes et les adénomes tubulaires

rénaux dans l'étude de 18 mois de Sugimoto (1997) (voir tableau 1 pour les détails).

Tableau 2: Incidences des tumeurs chez les souris mâles avec accroissement en fonction de la dose (pour plus de détails, voir tableau 1)

Étude	Type de tumeur	Groupe de dosage			
		Témoin	Faible	Moyen	Élevé
Knezevich et Hogan (1983)	Épithéliome rénal	0	0	1	2
Kumar (2001)	Lymphome malin	10	15	16	19
Kumar (2001)	Adénome tubulaire rénal	0	0	1	2
Wood et al.	Lymphome malin	0	1	2	5

Adéquation des doses employées dans les études

L'EFSA a rejeté des effets cancérigènes significatifs chez les animaux exposés au glyphosate, en arguant que ces effets soi-disant à dose élevée n'apparaissaient qu'au-delà de la prétendue dose maximale de 1 000 mg/kg de masse corporelle (voir ci-dessus). Cet argument est incorrect, et n'est pas étayé par les lignes

directrices de l'OCDE (OCDE 2009, 2009b) ni par les chiffres fournis par les études.

Premièrement, la prétendue dose maximale de 1 000 mg/kg n'existe pas dans les études de carcinogénicité. Cette dose de 1 000 mg/kg, mentionnée dans le document 453 de l'OCDE (pour les évaluations combinées de carcinogénicité et de toxicité chronique) fait référence à la « phase de toxicité chronique de l'étude » (OCDE 2009b, p. 6). Ni ce document ni

le guide 116 de l'OCDE ne parlent d'appliquer cette dose maximale aux tests de carcinogénicité. De plus, le document 451 de l'OCDE (Guide de l'évaluation de la carcinogénicité) ne fait mention d'aucune « dose maximale » de 1 000 mg/kg de masse corporelle.

De fait, concernant les tests de toxicité chronique, le guide 116 recommande une dose maximale de 50 000 mg de produit par kg d'alimentation, pour des « raisons nutritionnelles et éventuellement autrement physiologiques » (OCDE 2012, p. 54), ce qui résulterait en une dose d'environ 5 000 mg/kg pour les souris et 2 500 mg/kg pour les rats. Ces deux doses sont nettement plus élevées que la prétendue dose maximale de l'EFSA. On peut donc affirmer que l'EFSA semble avoir fabriqué de toutes pièces un argument pour rejeter les effets cancérigènes du glyphosate.

Deuxièmement, l'étude de Wood et al. (2009) a démontré un accroissement statistiquement significatif pour le lymphome malin, alors que sa dose maximale était de 810 mg/kg de masse corporelle, et cette augmentation était dose-dépendante.

De même, l'étude de Kumar (2001) a montré un accroissement du lymphome malin pour une dose maximale de 1 460 mg/kg, également dose-dépendant. Un test unilatéral tant pour les comparaisons par paires que pour les tests de tendance montrait que cet effet était statistiquement significatif.

Enfin, tant l'EFSA que l'ECHA ont affirmé qu'une « toxicité excessive » était observable dans les groupes dosés à plus de 1 000 mg de glyphosate par kg de masse corporelle. Mais c'est inexact. L'avis de l'ECHA lui-même établit que « Aucune réduction de l'espérance de vie liée à l'exposition n'a été observée » dans les cinq études sur les souris (ECHA 2017, p. 41). En outre, aucun changement histopathologique typique d'une toxicité excessive n'a été signalé (RMS Allemagne, 2015a).

La seule toxicité excessive présumée étayée par des chiffres consiste en une perte de plus de 15% de la masse corporelle chez les groupes à dose élevée dans les études de Knezevich et Hogan

(1983) et de Sugimoto (1997) (RMS Allemagne 2015b, p. 2, ECHA 2017 [ECHA 2017, p. 41]). Cependant, dans le cas de l'étude de Sugimoto (1997), pour laquelle les données relatives à l'alimentation sont disponibles dans le rapport de ré-approbation, il est évident que la perte de masse corporelle est associée à une baisse similaire de la consommation (RMS Allemagne 2015a, p. 522). Ce n'est pas surprenant, car un kilogramme de nourriture contenant 30 ou 40 grammes de glyphosate a probablement un goût différent, mais il ne s'agit pas de toxicité excessive.

Concernant les deux autres études, aucune donnée concernant l'alimentation n'était disponible dans le rapport de ré-approbation. Cependant, l'espérance de vie des groupes à dose élevée n'a pas été affectée, il n'y a pas eu de changement histopathologique, et le lien entre prise de poids réduite et apport nutritionnel réduit semblent montrer que l'affirmation d'une toxicité excessive ne tient pas debout.

En conclusion, on peut dire que l'affirmation des autorités européennes que les changements cancérigènes n'étaient observables que pour des doses excessives, au-delà de la « dose maximale » de 1 000 mg/kg établie par l'EFSA est un exemple de fausse approche en fonction du poids de la preuve.

Données historiques de contrôle

Les autorités européennes ont utilisé des données historiques de contrôle comme argument principal pour réfuter les découvertes significatives de tumeurs dans l'annexe du rapport de ré-approbation (RMS Allemagne 2015) et dans le rapport CLH (BAuA 2016).

Tout d'abord, les recommandations de l'OCDE (2012) et de l'ECHA (2015) – accorder la priorité absolue à une comparaison avec le groupe témoin simultané et n'employer les données historiques de contrôle qu'avec précaution et selon certaines règles strictes – ont été ignorées. Les autorités européennes ont ainsi violé ces règles générales, comme expliqué ci-dessous.

De plus, les données historiques de contrôle valides soutenaient au contraire la conclusion que le glyphosate était cancérigène. Cela a été ignoré ou insuffisamment pris en compte par les autorités.

Les données historiques de contrôle pour les études de Kumar (2001) et Sugimoto (1997) confirment l'hypothèse que le glyphosate est cancérigène. Les données historiques de contrôle spécifiques à l'étude de Wood et al. (2009) étaient inutiles. Pour reprendre les mots des autorités allemandes, « la qualité et la valeur régulatrice des données historiques de contrôle sont compromises car les deux sexes n'ont pas été analysés séparément. En outre, les données ne proviennent apparemment pas toutes du même laboratoire, mais plutôt de plusieurs centres du groupe Harlan en Europe » (RMS Allemagne 2015a, Volume 3.b.6, p. 517).

L'étude de Kumar (2001) a été réfutée à l'aide d'autres arguments (voir le paragraphe « Une étude qui dérange » ci-dessous), les autorités ont affirmé que les données historiques de contrôle de l'étude de Sugimoto (1997) soutenaient la thèse d'une non-carcinogénicité, car l'incidence observée pour le groupe à dose élevée (12%) était dans les limites de l'écart historique de contrôle (19%).

Mais c'est faux. Selon le rapport des autorités, huit études sur les neuf formant le corpus des données historiques de contrôle présentaient une incidence du lymphome malin inférieure ou égale à 6% (RMS Allemagne 2015a, Volume 3.B.6, p. 528). Par comparaison, le groupe à dose élevée de Sugimoto (1997) présentait une incidence de 12%. Ainsi, ce groupe avait une incidence au moins deux fois supérieure à huit études sur les neuf du corpus historique. Cela soutient la thèse que l'accroissement du lymphome malin dans le groupe à dose élevée est un véritable effet du glyphosate. Mais le BfR et l'EFSA ont préféré utilisé la valeur aberrante³ de 19% dans leur base de données pour faire valoir leur point.

³ Voir le paragraphe sur les données historiques de contrôle dans le chapitre « Méthodes scientifiques de réduction de l'incertitude »

Tout en négligeant des données historiques de contrôle ou en les utilisant de manière contraire à ce qu'elles prouvaient, l'EFSA et l'ECHA ont régulièrement fait référence aux chiffres compilés par Giknis et Clifford (2000, 2005) pour « prouver » que les effets cancérigènes du glyphosate restaient dans les limites des contrôles historiques. Les incidences de tumeurs sur des souris Crl:CD1 de groupes témoins de 51 études dans 7 laboratoires différents entre janvier 1987 et décembre 1996 (Giknis et Clifford 2000) ou de groupes témoins de 59 études réalisées dans 11 laboratoires différents entre 1987 et 2000 (Giknis et Clifford 2005) ont été compilées.

Il s'agit d'une violation extrême des recommandations de l'OCDE et de l'EFSA (OCDE 2012, ECHA 2015). Les autorités européennes auraient dû utiliser des écarts interquartiles de données historiques de contrôle spécifiques à certaines études, provenant du même laboratoire, dans un laps de temps de cinq ans, et avec des animaux de même souche et de même origine. Au lieu de cela, elles ont utilisé des écarts simples de données récoltées auprès de sept ou 11 laboratoires sur une période de 10 ou 15 ans pour soutenir leur conclusion réfutant l'incidence statistiquement significative de tumeurs, plutôt que d'utiliser les données provenant des groupes témoins simultanées, groupes témoins qui, d'après le guide 116 de l'OCDE, devraient toujours avoir la priorité. De plus, dans le cas de l'étude de Sugimoto (1997), elles ont comparé les résultats obtenus sur des souris Crj avec des données historiques provenant de souris Crl.

En conclusion, l'ECHA et l'EFSA doivent reprendre leur évaluation en utilisant correctement les données historiques de contrôle.

Effets cancérigènes observés chez un seul sexe

L'ECHA affirme que les effets des tumeurs n'ont été observés que chez les mâles. La restriction des effets à un seul sexe, conformément au Règlement (CE) 1272/2008, fait partie de l'évaluation du poids de la preuve d'une étude. C'est l'unique argument des autorités européennes qui soit relativement crédible. Mais même cet aspect doit être relativisé. De fait, des augmentations significatives ont également été observées chez les femelles. Cela concerne le lymphome malin chez les souris dans Kumar (2001) (RMS Allemagne 2015a, Volume3.B.6), l'adénome parafolliculaire chez les rats dans Stout et Ruecker (1990) et, non couvert par Portier (2017), l'hémangiosarcome chez les souris dans Sugimoto (1997). Autrement dit, les effets cancérogènes sont principalement mais pas exclusivement observés chez les mâles.

Et surtout, « Les effets observés chez les spécimens d'un seul sexe sur une souche d'expérimentation peuvent être moins convaincants que les effets observés chez les spécimens des deux sexes [...] cependant, il n'est pas nécessaire d'avoir une compréhension mécanistique de l'apparition de tumeurs pour utiliser les résultats pour soutenir une classification » (ECHA 2015, p. 377-378). En d'autres termes, si un effet cancérogène n'est observé que pour les spécimens d'un seul sexe, il est préférable mais non nécessaire d'avoir une compréhension mécanistique de cet écart entre les sexes. En outre, la question du « un seul sexe » n'est qu'un des aspects de l'approche en fonction du poids de la preuve (ECHA 2015), alors que d'autres aspects de cette approche ont été faussés par les autorités (cohérence entre études, relation dose-effet, comparaison avec des données historiques de contrôle valides) ; ces données, correctement utilisées, soutiennent en réalité la thèse que le glyphosate est cancérogène. Le risque accru de lymphome non hodgkinien dans des études épidémiologiques et l'identification de mécanismes possibles de carcinogénicité (stress oxydant et génotoxicité) décrits par le CIRC (2015) ajoutent encore du poids à cette thèse.

Choix des études

Le choix des études – la décision d'utiliser ou de rejeter certaines études – est important pour renforcer la validité d'une analyse ou, au contraire, manipuler le résultat de l'évaluation.

Sept études sur les rats et cinq sur les souris étaient disponibles pour l'évaluation générale de la carcinogénicité du glyphosate.

Deux études sur les rats et cinq sur les souris ont montré un accroissement statistiquement significatif de l'incidence de tumeurs pour un éventail de types de tumeurs différents, en particulier concernant le lymphome malin. Cependant, même pour ce point, l'EFSA et l'ECHA ont conclu qu'il n'y avait pas de preuve de carcinogénicité. Les autorités européennes ont fondé leur conclusion sur le « manque de relation dose-effet », considérant les effets tumorigènes comme un « phénomène dû aux doses élevées » et pointant un manque de « consistance entre les études ».

Pour rendre ces arguments un peu plus crédibles, les autorités ont rejeté une étude particulière, et conservé une autre étude pourtant gravement compromise en ce qui concernait le lymphome malin.

Dans ce chapitre, nous évaluerons la crédibilité du choix des études effectué par l'EFSA et l'ECHA, ce qui remettra en question la conclusion générale de l'EFSA et de l'ECHA.

Il faut garder à l'esprit trois éléments pour déclarer non pertinente la découverte statistiquement significative de tumeurs :

- (1) L'argument du « manque de consistance » entre les études
- (2) L'argument que les effets cancérogènes du glyphosate sont un « phénomène dû aux doses élevées »
- (3) L'argument que toutes les découvertes de tumeurs restaient dans les limites historiques de contrôle

Une étude qui dérange

Concernant les trois points listés ci-dessus, la découverte d'une incidence accrue du lymphome malin dans l'étude sur les souris de Kumar (2001) était un problème. Plus grave, cette étude, ainsi que celle de Wood (2009), consistaient en deux analyses séparées, qui mettaient en évidence un accroissement statistiquement significatif et dose-dépendant pour le même type de tumeur, à des doses qui ne pouvaient être considérées comme des « doses élevées ». En outre, l'étude de Kumar (2001) est l'une des deux études avec des données historiques de contrôle qui confirment clairement que l'observation d'un accroissement du lymphome malin n'est pas un hasard. Les autorités européennes, elles, ont utilisé des données historiques de contrôle non valides, pour les autres études, afin d'affirmer que l'incidence accrue des tumeurs restait dans les limites historiques et pouvait donc être rejetée.

L'étude de Kumar (2001) était clairement une épine dans le pied des autorités qui voulaient prouver que le glyphosate n'est pas cancérigène. Ce qui explique pourquoi il était si important d'exclure cette étude de celles analysées.

Voyons tout d'abord comment l'EFSA s'est occupé de cette étude qui dérange. En novembre 2015, l'EFSA écrit que « aucune preuve de carcinogénicité n'est observée chez les rats ou chez les souris » (EFSA 2015). Dans son annexe au rapport de ré-approbation, cependant, le BfR a montré plusieurs accroissements statistiquement significatifs d'un ou plusieurs types de tumeurs dans sept études de carcinogénicité sur les rongeurs. L'EFSA a soutenu qu'une seule étude (celle de Kumar (2001)) était statistiquement significative. Avant de déclarer que l'étude n'était « pas acceptable en raison d'infections virales qui ont pu avoir une influence sur l'espérance de vie et l'incidence de tumeurs, en particulier concernant le lymphome » (EFSA 2015, p. 10).

Ces « infections virales » constituaient le pivot de l'argument de l'EFSA. Mais, alors que cet

argument est répété à l'envi, il est utilisé de manière contradictoire. Le rapport de ré-approbation parle de lien **possible** entre lymphome malin et infection des animaux par des virus oncogènes (provoquant des cancers), sur la base d'une citation scientifique : « Les auteurs attribuent ces tumeurs principalement à une "expression infectieuse de virus de la leucémie murine" » (RMS Allemagne 2015a, Volume 3.B.6, p. 511). Dans la phrase suivante, le BfR affirme pourtant qu'il n'y a pas de preuve d'infection de cette nature dans les études de carcinogénicité du glyphosate, y compris dans l'étude de Kumar (2001) : « On ne sait pas dans quelle mesure une telle infection latente peut avoir une influence sur l'incidence du lymphome telle que décrite auparavant ou dans les études figurant dans le présent rapport de ré-approbation ».

Cependant, dans la conclusion de l'EFSA, qui se fonde sur le rapport de ré-approbation (finalisé le 31 mars 2015) et sur une visioconférence des experts de l'EFSA le 29 septembre 2015, le « lien possible » est devenu une preuve. L'EFSA affirme alors que l'étude de Kumar n'est « pas acceptable en raison d'infections virales qui ont pu avoir une influence sur l'espérance de vie et l'incidence de tumeurs, en particulier concernant le lymphome » (EFSA 2015, p. 10).

Dans le projet de rapport de classification et d'étiquetage, les « infections virales » de l'EFSA ont disparu. « Pendant une visioconférence (TC 117) de l'EFSA sur la carcinogénicité du glyphosate (EFSA, 2015, ASB2015-12200), un observateur de l'EPA américaine mentionne que l'étude de Kumar (2001, ASB2012-11491) a été exclue de l'évaluation de l'EPA en raison d'une infection virale qui pourrait avoir une influence sur l'espérance de vie et l'incidence de tumeurs, en particulier concernant les lymphomes. **Mais, dans le rapport lui-même, aucune preuve de détérioration de la santé en raison d'une possible infection virale n'est mentionnée ; le fondement de la décision de l'EPA n'est donc pas connu** » (BAuA 2016, p. 72, gras ajouté).

which the animals used in the glyphosate studies were obtained. During a teleconference (TC 117) on carcinogenicity of glyphosate held by EFSA (EFSA, 2015, ASB2015-12200), it was mentioned by an U.S. EPA observer that the Kumar (2001, ASB2012-11491) study had been excluded from U.S. EPA evaluation due to the occurrence of viral infection that could influence survival as well as tumour incidences, especially those of lymphomas. **However, in the study report itself, there was no evidence of health deterioration due to suspected viral infection and, thus, the actual basis of EPA's decision is not known.**

(BAuA 2016, p. 72)

Identification de l'observateur de l'EPA

Le 15 mai 2017, Jose Tarazona, directeur de l'unité "Pesticide" de l'EFSA, a confirmé le nom de l'observateur de l'EPA intervenu à la visioconférence de septembre 2015. Il s'agissait de Jess Rowland, qui a quitté l'EPA en 2016. À l'époque, Rowland était directeur du Comité d'évaluation et d'examen sur le cancer (CARC) de l'EPA, qui analysait la carcinogénicité du glyphosate. Il s'agit d'un élément particulièrement important, car des [documents récemment publiés](#) par la Cour de San Francisco montrent que Rowland était discrètement en contact avec Monsanto. D'après Daniel Jenkins, employé de Monsanto, Rowland lui aurait dit au téléphone, en parlant d'une enquête d'une autre agence sur les risques du glyphosate pour la santé, « Si je parviens à l'arrêter, je devrais recevoir une médaille ». Rowland a déclaré à Jenkins « Je suis le directeur du CARC, et mes employés s'occupent de l'analyse rég[ulatrice] du glyphosate ».

L'absence de preuves complémentaires d'une infection virale dans les documents de l'EFSA et de l'ECHA est un signe clair que le rejet de l'étude de Kumar (2001) se basait uniquement sur le témoignage non étayé de Rowland durant la visioconférence de septembre 2015.

Il semble donc que les conclusions de l'EFSA aient été indûment influencées par Monsanto.

Le CER de l'ECHA a continué d'utiliser l'argument d'une infection virale en dépit du manque évident de preuves ou même d'informations concernant l'origine de cet argument. Dans son avis sur le rapport de classification et d'étiquetage, le CER s'inscrit contre le « rôle possible de virus oncogéniques [responsables de cancer] » (ECHA 2017, p. 30), qu'il a pourtant considéré suffisamment important pour exclure cette étude de l'évaluation générale. Cela devient évident page 41 de l'avis de l'ECHA, lorsque la conclusion sur la « pertinence humaine et biologique des découvertes » ignore complètement l'étude de Kumar (2001).

Les données historiques de contrôle montrent que les virus oncogènes ne sont pas un problème

Les données historiques de contrôle montrent que l'étude de Kumar (2001) n'est pas touchée par des virus oncogènes. L'incidence du lymphome malin dans le groupe témoin de Kumar (2001) – 20% – est presque identique à celle dans le groupe témoin historique – 18,4% – (5 études réalisées entre 1996 et 1999, BAuA 2016, p. 67).

Si les virus oncogènes étaient la cause du lymphome malin dans l'étude de Kumar (2001), on s'attendrait à une incidence nettement supérieure à celle du groupe témoin historique.

L'auteur du présent rapport a demandé à l'ECHA si l'incidence de 18,4% dans le groupe témoin historique devrait être considérée comme un signe que les virus oncogènes n'ont joué aucun rôle dans l'étude de Kumar (2001). La question reste sans réponse.

Une étude invalide conservée dans l'évaluation européenne

Une deuxième étude, celle d'Atkinson (1993) de carcinogénicité sur les souris entre alors en jeu. Concernant le lymphome malin, cette étude est inutile, car seuls les changements macroscopiques des ganglions lymphatiques ont fait l'objet d'une histopathologie (RMS Allemagne 2015a, BAuA 2016). Il est impossible de former une opinion sur l'incidence réelle du lymphome malin sur des groupes de 50 animaux, car seuls les animaux dont les ganglions lymphatiques avaient visiblement changé ont été examinés.

En outre, la manière dont les incidences sont rapportées dans le rapport de ré-approbation et dans le rapport de classification et d'étiquetage est tout simplement erronée. Il est incorrect de calculer l'incidence du

lymphome malin en pourcentage du nombre total d'animaux par group, si seuls les animaux présentant des ganglions visiblement (à l'œil nu) différents sont examinés. Ces défaillances ont été explicitement critiquées dans l'avis public de Pesticide Action Network Allemagne sur le rapport de classification et d'étiquetage (Pesticide Action Network Allemagne, 2016). L'ECHA fait brièvement mention de ces défaillances en page 40 de son propre avis, mais les a ignorées dans son évaluation générale (ECHA 2017, p. 41), ce qui a conduit à des doutes sur le caractère délibéré de cette action.

Le maintien de l'étude d'Atkinson (1993) a servi à soutenir la thèse que l'accroissement du lymphome malin était un hasard et non dû à l'exposition au glyphosate. L'utilisation de cette étude invalide, ainsi que l'utilisation de mauvaises analyses statistiques (voir ci-dessus) a servi de base pour l'affirmation des autorités européennes que les résultats étaient inconsistants.

Le lymphome malin a été observé dans quatre études de carcinogénicité sur les souris (pour une cinquième étude, il était « supposé » que les « néoplasmes réticulaires » étaient des lymphomes malins).

Comme décrit ci-dessus, si les méthodes d'évaluation, y compris les analyses statistiques, avaient été correctes, trois études sur les souris seraient encore valides concernant le lymphome malin : Sugimoto (1997), Kumar (2001) et Wood (2009).

- Dans les trois études, la découverte de lymphome malin était statistiquement significative, ce que confirmait un test de tendance de Cochran-Armitage (dans l'un des cas, il était nécessaire d'employer un test statistique unilatéral pour obtenir un résultat statistiquement significatif.
- Dans deux études, le terme de « phénomène dû aux doses élevées » n'est pas pertinent ; pour la troisième étude, aucune toxicité excessive n'a été observée.
- Ces deux études montrent également une relation dose-effet évidente entre exposition au glyphosate et lymphome malin.

Comme on l'a vu, l'une de ces études – Kumar (2001) – a été rejetée par les autorités sur la base d'arguments fortement critiquables. Une autre étude – Atkinson (1993) –, malgré ses graves défauts dans l'évaluation histopathologique du lymphome malin, a été conservée pour renforcer la thèse d'un manque de signification statistique (dans des comparaisons par paires) et d'un

manque de relation dose-effet. Ainsi, le BfR, l'EFSA et le CER de l'ECHA ont pu affirmer que les résultats étaient « inconsistants d'une étude à l'autre ».

Conclusion

Le présent rapport montre que l'avis de l'ECHA concernant le glyphosate n'est pas conforme aux réglementations européennes ni aux lignes directrices de l'ECHA et de l'OCDE. Il est donc scientifiquement discutable.

Pourtant, la conclusion « contre-factuelle » que le glyphosate n'est pas cancérigène a été transmise de l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) à l'Agence européenne des produits chimiques (ECHA).

Le CIRC a examiné moins d'études, mais son évaluation, rigoureuse et systématique, l'a conduit à la conclusion que le glyphosate est « probablement cancérigène pour les humains » (CIRC 2015). Il existe également des doutes graves concernant l'intégrité de l'évaluation du glyphosate par l'EFSA et l'ECHA, en raison de leur manque de conformité au Règlement (CE) 1272/2008 et aux documents pertinents et lignes directrices de l'OCDE et de l'ECHA. Les autorités se sont notamment rendues coupables :

- D'avoir gravement violé les recommandations de l'OCDE (2012) et de l'ECHA (2015) concernant l'analyse statistique de l'incidence de tumeurs ;
- De n'avoir pas détecté huit accroissements significatifs supplémentaires de l'incidence de tumeurs non mentionnés dans les rapports de l'industrie ;
- De n'avoir pas pris en compte les relations dose-effet pour les tumeurs rénales et le lymphome malin dans au moins trois études différentes. Ces études étayaient la conclusion que l'accroissement observé de l'incidence de tumeurs était un véritable effet, observable au moins depuis le groupe à dosage moyen.
- De n'avoir pas pris en compte la diversité des réactions en fonctions des sites observée dans cinq études différentes pour renforcer le poids de la preuve. Le Règlement (CE) 1272/2008 définit cette diversité comme un facteur important de renforcement des preuves de carcinogénéité.
- D'avoir faussement déclaré que les effets cancérigènes du glyphosate ne sont observables qu'à des niveaux de toxicité excessifs, sans prendre en compte les relations dose-effet existantes, d'avoir fait un mauvais usage du terme « dose maximale » de 1 000

mg/kg, et d'avoir mal interprété la réduction de la prise de masse corporelle.

- D'avoir utilisé des données historiques de contrôle de manière erronée ou faussée pour rejeter l'observation d'un accroissement de l'incidence de tumeurs chez les animaux exposés au glyphosate.

Le choix des études sélectionnées soulève également plusieurs questions sans réponses. Une étude étayant la conclusion que le glyphosate est responsable du lymphome malin a été exclue, peut-être à cause d'un ancien employé de l'EPA soupçonné d'avoir des liens troubles avec Monsanto. Une autre études, utilisée par les autorités européennes pour montrer que le glyphosate n'induit pas de lymphome malin, souffrait de graves défauts, et était donc inutilisable pour évaluer ce type de cancer.

Les conclusions et propositions des autorités mettent en danger la santé d'un pourcentage inconnu de plus de 500 millions de citoyens européens. La confiance du public en l'EFSA et l'ECHA s'est érodée depuis deux ans ; mais une réévaluation complète, indépendante et honnête des documents réglementaires sur le glyphosate doit être réalisée, pour restaurer une partie de cette confiance

Références

BAuA (German Federal Institute for Occupational Safety and Health). Proposal for Harmonised Classification and Labelling. Based on Regulation (EC) No 1272/2008 (CLP Regulation), Annex VI, Part 2. Substance Name: N-(Phosphonomethyl)glycine; Glyphosate (ISO). Dortmund, Germany: European Chemicals Agency (ECHA); 2016.

http://echa.europa.eu/documents/10162/13626/clh_report_glyphosate_en.pdf

Clausing, P. (2017) The Carcinogenic hazard of glyphosate: BfR's "weight of evidence approach". Journal of Environmental and Occupational Health Sciences 22: 27-34, English translation available at http://www.pan-germany.org/download/The_Carcinogenic_Hazard_of_Glyphosate.pdf

ECHA (2015). Guidance on the application of the CLP Criteria. Guidance to Regulation (EC) No 1272/2008 on

classification, labelling and packaging (CLP) of substances and mixtures Version 4.1. https://echa.europa.eu/documents/10162/23036412/clp_en.pdf/58b5dc6d-ac2a-4910-9702-e9e1f5051cc5

ECHA (2017): Committee for Risk Assessment RAC. Opinion proposing harmonised classification and labelling at EU level of glyphosate (ISO); N-(phosphonomethyl)glycine. <https://echa.europa.eu/documents/10162/2d3a87cc-5ca1-31d6-8967-9f124f1ab7ae>

EFSA (2015): Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance glyphosate. EFSA J. 2015;13(11):4302. doi:10.2903/j.efsa.2015.4302.

Festing, M.F.W. (1995): Use of a multistrain assay could improve the NTP carcinogenesis bioassay. *Environmental Health Perspectives* 103: 44-52.

Giknis, M.L.A. and C.B. Clifford (2000): Spontaneous neoplastic lesions in the CrI:CD-1[®] (ICR) BR mouse. Charles River Laboratories.

Giknis, M.L.A. and C.B. Clifford (2005): Spontaneous neoplastic lesions in the CrI:CD-1(ICR) mouse in control groups from 18 month to 2 year studies. Charles River Laboratories.

IARC (2015): IARC Monographs Volume 112: Evaluation of five organophosphate insecticides and herbicides. Lyon, France: World Health Organization; 2015. <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol112/>

OECD (2009a). Test No. 451: Carcinogenicity studies. OECD Publishing, Paris. DOI: 10.1787/9789264071186-en.

OECD (2009b). Test No. 453: Combined chronic toxicity/carcinogenicity studies. OECD Publishing, Paris. DOI: 10.1787/9789264071223-en.

OECD (2012). Guidance Document 116 on the conduct and design of chronic toxicity and carcinogenicity studies, supporting Test Guidelines 451, 452 and 453: 2nd Edition: Environment Directorate Joint Meeting of the Chemicals Committee and the Working Party on Chemicals, Pesticides and Biotechnology.

Pesticide Action Network Germany. Comments on ECHA's CLH Report regarding carcinogenicity. Hamburg, Germany; 2016. http://www.pan-germany.org/download/PAN_Germany_Comment_on_CLH-Report_regarding_Carcinogenicity_1607.pdf.

Portier, C.J. (2017): Letter to Jean-Claude Juncker, President of the European Commission. 28 May 2017. http://www.gmwatch.org/files/Letter_Juncker_28_May_2017.pdf

Portier, C.J. and Clausing, P. Re: Tarazona et al. (2017): Glyphosate toxicity and carcinogenicity: a review of the scientific basis of the European Union assessment and its differences with IARC. doi: 10.1007/s00204-017-1962-5. Letter to the Editor. *Archives of Toxicology*, DOI: 10.1007/s00204-017-2009-7.

Rhomberg, L., K. Baetcke, J. Blancato, J. Bus, S. Cohen, R. Conolly, R. Dixit, J. Doe, K. Ekelman, P. Fenner-Crisp, P. Harvey, D. Hattis, A. Jacobs, D. Jacobson-Kram, T. Lewandowski, R. Liteplo, O. Pelkonen, J. Rice, D. Somers, A. Turturro, W. West and S. Olin (2007): Issues in the design and interpretation of chronic toxicity and carcinogenicity studies in rodents: Approaches to dose selection, *Crit Rev Toxicol*, 37:729-837.

RMS Germany (2015a). Final Addendum to the Renewal Assessment Report – Public Version – Risk assessment provided by the Rapporteur Member State Germany and Co-Rapporteur Member State Slovakia for the active substance GLYPHOSATE according to the procedure for the renewal of the inclusion of a second group of active substances in Annex I to Council Directive 91/414/EEC laid down in Commission Regulation (EU) No. 1141/2010. Volume 3 B.6. Berlin, Germany; 2015 http://gmwatch.org/files/Final_addendum_to_the_Renewal_Assessment_Report.pdf

RMS Germany (2015b): Renewal Assessment Report Glyphosate. Addendum 1 to RAR, Assessment of IARC Monographs Volume 112 (2015): Glyphosate. 31 August 2015. Berlin, Germany; 2015. http://gmwatch.org/files/Renewal_Assessment_Report_Glyphosate_Addendum1_RAR.pdf

À propos des auteurs

L'auteur principal



Le **Dr Peter Clausing** est diplômé d'agronomie de l'Université de Leipzig et a obtenu son doctorat en 1974. Après des études postdoctorales en toxicologie, il est devenu toxicologiste certifié en 1988 et a occupé des fonctions dans deux instituts de recherche d'ex-Allemagne de l'Est. En tant que scientifique postdoctoral, il a travaillé avec le Centre national de recherche toxicologique de la FDA américaine de 1994 à 1996. De 1997 à sa retraite (2010), il a été toxicologue expert pour l'industrie pharmaceutique. Il a publié 54 articles et 4 chapitres d'ouvrages sur la toxicologie. Il a également rédigé deux livres sur les conflits et la compatibilité entre l'agriculture et la préservation de l'environnement. Depuis 2014, il est membre du Pesticide Action network (PAN) allemand et siège à son comité exécutif depuis 2015. Il a rédigé plusieurs publications du PAN allemand.

Les rédacteurs



Claire Robinson, MPhil, est rédactrice pour GMWatch, un service d'information publique sur les organismes (nourritures et plants) génétiquement modifiés (OGM) et basé au Royaume-Uni. Avec deux généticiens, elle a co-rédigé le livre « GMO Myths and Truths » (2015, non traduit) qui vulgarise les preuves scientifiques et documentées appelant à la prudence envers les OGM et les pesticides associés. Elle a également co-rédigé le rapport « Roundup and birth defects: Is the public being kept in the dark ? » (2011, non traduit) ainsi qu'un article relu par des pairs sur la base de ce rapport.



Le Dr Helmut Burtcher-Schaden est né en 1966 à Höchst, en Autriche. Il a étudié la biochimie à l'Université technologique de Vienne et travaillé dans la recherche médicale et immunologique à l'Université médicale de Vienne, finissant ainsi sa thèse à l'Institut universitaire d'immunologie. Depuis 2001, il a travaillé pour l'ONG écologiste GLOBAL 2000 (Friends of the Earth Autriche). Il est l'un des sept concepteurs de l'initiative des citoyens européens « Interdire le glyphosate ».