

# Analyse de l'irrationalité des rejets d'études montrant la toxicité du glyphosate

OU COMMENT LES ETUDES MONTRANT LES EFFETS NEGATIFS  
DU GLYPHOSATE ONT SOUVENT ETE REJETEES DE MANIERE  
INJUSTIFIEE (NON SCIENTIFIQUE) LORS DE L'EVALUATION

Analyses d'études du Renewal Assesment Report réalisé par l'Etat membre rapporteur Allemagne

Francois Veillerette

FRANCOIS@GENERATIONS-FUTURES.FR / 0681646558

Rapport de  **générations**  
FUTURES



Pesticide  
Action  
Network  
Europe

Avec le soutien de

## TABLE DES MATIERES

Pourquoi ce rapport ?.....	1
Introduction.....	1
Methode utilisee dans cette etude.....	2
Résultats .....	3
Conclusion .....	5
Annexes .....	6

## POURQUOI CE RAPPORT ?

**En ce qui concerne la manipulation de la science dans l'évaluation du glyphosate, beaucoup a déjà été dit :** les « Monsanto Papers », l'affaire des copiés / collés du dossier de l'industrie dans le Renewal Assesment Report – rapport d'évaluation des risques (RAR)... montrent **que l'industrie a largement influencé l'analyse des données scientifiques disponibles dans le dossier.**

**En commanditant ce rapport, Générations Futures et PAN Europe ont voulu savoir comment les études montrant les effets négatifs du glyphosate sont**

**rejetées de manière souvent injustifiée (non scientifique) lors de l'évaluation.** Ils ont donc recruté un consultant indépendant<sup>1</sup> pour effectuer une analyse du rapport d'évaluation des risques sur le glyphosate (RAR). Les résultats révèlent que les études sur l'animal montrant des effets toxiques du glyphosate sur l'animal dans 4 catégories de toxicité ( carcinogénicité, genotoxicité, reprotoxicité, perturbation endocrinienne) sont couramment écartées de l'évaluation des risques du glyphosate sans qu'une justification scientifiquement valide soit fournie.

## INTRODUCTION

**L'évaluation des risques chimiques est effectuée soit avant la mise en marché** (pour autoriser et ré-autoriser la vente du produit chimique sur le marché, environ 70% des cas) **ou après par des revues, lorsqu'une question survient après commercialisation.**

**Depuis 2009, les pesticides dans l'Union européenne (UE) doivent être réautorisés sur la base d'un Renewal Assesment Report (RAR) seulement après avoir trouvé et évalué les 10 dernières années de la littérature scientifique** publiée sur ces pesticides<sup>2</sup> (disposition en vigueur depuis 2012). **Un rapport<sup>3</sup> du Pesticide Action Network Europe (PAN-E) a montré que les fabricants de pesticides et leurs régulateurs ignorent largement cette obligation**, en n'identifiant en moyenne (dans sept RAR sélectionnés au hasard) que seulement 25% environ des études de toxicité faciles à trouver (pour certains pesticides ce fut même... zéro étude). Aucune de ces études sont utilisées pour l'évaluation finale des risques mais elles sont généralement écartées pour des raisons que nous découvrirons plus loin.

Un RAR, sur lequel repose la décision de la Commission européenne d'autoriser ou non une substance active pesticide, est le fruit d'un long et étroit contact entre le demandeur industriel et le régulateur gouvernemental (dans l'UE, pour l'État membre rapporteur (RMS) c'est l'agence du pays désigné). L'industrie présente toutes les données requises (propriétés physico-chimiques, exposition, métabolisme, résidus alimentaires, toxicité, écotoxicité) et recommande des conclusions sur les risques. L'État membre rapporteur évalue ces données, pose des questions, obtient plus de données et tire ses conclusions. Cela prend au moins un an, plus généralement deux ans (en fonction de l'âge et du niveau d'étude du pesticide), et ce n'est qu'alors que les commentaires du public sont acceptés. Après un examen par l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA), qui inclut l'opinion des Etats membres et celle du public, l'EFSA transmet son opinion à la Commission. Celle ci doit alors préparer une proposition pour l'autorisation ( ou la ré-autorisation) de la substance active et la présente aux Etats membres pour un vote.pour autorisation et inclusion

<sup>1</sup> Tony Tweedale, (M.S). R.I.S.K. (Rebutting Industry Science with Knowledge) Consultancy . Bruxelles, Belgique

<sup>2</sup> Voir Règlement 1107/2009, Art.8.5

<sup>3</sup> Missed & Dismissed - PAN Europe, 2014

dans l'annexe 1»).

**Les RAR utilisent tous le même format général.** Les évaluations des dangers et de l'exposition et les sélections de doses sûres figurent à l'annexe B-6 de tous les RAR des pesticides.. Les études de toxicité évaluées ici commencent par l'exposition semi-chronique, puis la toxicité pour le génome, le cancer / les tests de toxicité générale, l'exposition reproductive / développementale (y compris les anomalies congénitales), la perturbation endocrinienne, la neurotoxicité, l'immunotoxicité, et des effets divers. **Cependant, l'évaluation de nombreuses propriétés toxiques chroniques (à l'exception de la reproduction et du cancer) est difficilement possible** car il n'y a pas de tests obligatoires pour la perturbation endocrinienne, l'immunotoxicité, la neurotoxicité développementale et de nombreuses autres maladies chroniques graves.

**Ce que les RAR contiennent sont des résumés d'études de toxicité, d'une phrase à plusieurs pages, parfois avec des tableaux récapitulatifs des résultats. Après chaque résumé figure généralement (pas toujours) la conclusion de l'industrie sur la pertinence et la fiabilité de l'étude et l'avis de l'Etat membre rapporteur.** Habituellement, chaque critère de toxicité (génotoxicité, etc.) fait l'objet d'un résumé global.

**La plupart des études sont commandées par le**

**fabricant pour répondre aux exigences de l'évaluation préalable à la mise en marché, et habituellement non publiées / évaluées par des pairs et elles sont confidentielles. Depuis la nouvelle obligation de l'UE d'évaluer les études universitaires, la plupart des RAR séparent celles qu'ils trouvent de leurs propres études et évaluent cette littérature en masse.**

**Fondamentalement, quelle que soit l'évaluation de la littérature universitaire, elle se produit après que la dose sûre a été établie, à partir des propres études de toxicité de l'industrie. Donc la revue de la littérature scientifique universitaire peut difficilement influencer les conclusions du rapport, même si elles fournissent des preuves scientifiques des effets nocifs du pesticide à des doses plus faibles !**

**Notez que ni l'étude complète ni les données brutes de l'industrie soumises à l'Etat membre rapporteur ne sont pas accessibles au public, y compris aux chercheurs du monde universitaire.** Ce rapport est basé sur les résumés de l'industrie et de l'Etat membre rapporteur, et ne peut pas évaluer si tous les résultats de toxicité sont évalués, ou la qualité réelle des études qui le sont. La seule exception est la récente publication des deux études clés de toxicité chronique sur lesquelles la dose sûre proposée est basée, récemment publiée par l'EFSA (seuls les tableaux de résultats et les données individuelles sur les animaux sont fournis, pas leur introduction narrative, résultats, discussion et conclusion).

## METHODE UTILISEE DANS CETTE ETUDE

**Généralités Futures et PAN Europe ont été curieux de voir si les études de toxicité universitaires, qui doivent être maintenant dans les RAR, ont été trouvées dans le RAR du glyphosate et ensuite comment elles ont été évaluées.** Ils ont commandé ce rapport à un expert indépendant pour étudier et critiquer les moyens par lesquels le RAR évalue les résultats de toxicité de ces études., comme l'exige l'article 8 du Règlement 1107/2009. **Dans le cadre d'un précédent travail pour PAN Europe en 2014, une recherche rapide a été effectuée dans PubMed (une base de données contenant presque tous les articles publiés en biologie), et 146 études de toxicité publiées ont été trouvées pour le glyphosate.**

**Le RAR du glyphosate ne contient que 51% de ces études publiées (c'est-à-dire 76) dont seulement 24 ont été discutées de quelque façon que ce soit (par même une seule phrase).**

**En plus des 70 résultats de toxicité publiés que le RAR a omis, certaines autres études (approx.50), ainsi que de nombreuses études de l'industrie montrant des effets négatifs, ne sont tout simplement pas évaluées.** Quelques centaines d'autres études réalisées par l'industrie ont été évaluées dans le RAR mais nous n'analysons ici que celles pour lesquelles une raison a été donnée pour la non prise en compte des effets toxiques trouvés. Notre rapport a donc étudié en détail ces 24 études universitaires et les quelques études de l'industrie montrant une toxicité du glyphosate rejetées par l'évaluation et donnant un motif pour ce rejet. Nous avons sélectionné au total 16 motifs de rejets de ces études .

## RESULTATS

Au total, 49 rejets de résultats de toxicité ont ainsi été étudiés quand un motif était indiqué (dans les études certains effets sont études universitaires rejetés de plusieurs façons, inversement nous avons regroupé plusieurs fois plusieurs motifs de rejet très similaires en un seul).

Ci-dessous, **un résumé détaillé de notre critique de chaque étude de toxicité du glyphosate** (autre que la toxicité aiguë et l'écotoxicité), réalisée par l'industrie ou par les universités, qui a été rejetée pour une raison 'scientifiquement' spécifiée. En résumé :

### Motifs de rejets des résultats de toxicité du RAR du Glyphosate, classés par catégorie de rejet et par critère de toxicité.

Catégorie de rejet → Critères de tox ↓	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	Total
Genotox	2	2			1						2	1	2		2	3	15
Cancer		2					1			2		1	1				7
Reprotox							1					1	1		1		4
Développement	1	1					1	2				1	1		2	1	10
Endocr. Disrptn.	1								1		1	1					4
Autres		1	1	1		1		1	1	1		1			1		9
<b>TOTAL</b>	<b>4</b>	<b>6</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>6</b>	<b>5</b>	<b>0</b>	<b>6</b>	<b>4</b>	<b>49</b>

1 Non reproductible / ignore pds de la preuve (cohérence, uniformité)

2 **Ne suit pas les lignes directrices de tests, GLP (par exemple, critères de Klimisch)**

3 Non lié au traitement (pas d'explication supplémentaire)

4 Sans objet pour les humains

5 Toxicité systémique (y compris modification de l'excrétion)

6 Adaptation à la toxicité

7 Pas un effet toxique, en soi

8 Pas statistiquement significatif / manque de puissance donc peu fiable

9 Pas in vivo

10 Voie d'exposition inadéquate ( évite le métabolisme de 1er passage et l'excrétion)

11 Pureté de l'agent non testée

12 **Ignore les effets sur certains organes**

13 **Les contrôles «historiques» malades bien que les contrôles négatifs de l'étude soient OK.**

14 Manque un contrôle positif (aide la sensibilité)

15 **Pas de relation dose-réponse linéaire**

16 Mécanisme incorrect ou inconnu

(les raisons les plus couramment utilisées en caractères gras)

Les raisons utilisées pour rejeter les constatations de toxicité ont été classées dans 4 catégories de codes couleurs (tableau ci-dessus), selon notre jugement sur le niveau de logique de ces raisons:

Raisons invoquées	Nombre	Codes couleur
Logique bonne ou très bonne	4	
Mauvaise logique	11	

Principalement illogique	18	
Logique absurde	16	

**Total des rejets irrationnels : 45 sur 49**

## QUELQUES EXEMPLES DE REJETS DE RESULTATS DE TOXICITE PARTICULIEREMENT CONTESTABLES

### EXEMPLE 1, TOXICITE A FAIBLE DOSE

Considérant que l'industrie a dénigré le laboratoire universitaire de G.E Séralini pour avoir montré des toxicités de formulations de RoundUp® dans des études à effectifs de rongeurs jugé trop faibles, cette étude antérieure de l'industrie est un exemple de conception bien pire. Ainsi, non seulement **les groupes d'animaux, étaient très petits, mais les organes des groupes exposés à de faible et moyenne doses n'ont pas été analysés au microscope.**

**Aucune raison précise n'était mentionnée**, mais il se pourrait qu'une toxicité significative ait été détectée lors de l'examen macroscopique des animaux aux deux doses les plus faibles, ce qui aurait entraîné la décision de ne pas les analyser à une dose plus faible. Cette étude de Monsanto de 1981 est remarquable pour sa gamme de doses faible,

Pour aggraver l'erreur, **l'Etat membre rapporteur a rejeté cette étude pour avoir utilisé une gamme de doses trop faible !**. La réponse scientifiquement correcte à ce problème de dose étant supposées trop faible pour déclencher une maladie possible à détecter est d'augmenter la taille du groupe ! C'est ce que l'Institut Ramazzini est en train de faire dans ses études de longue durée sur l'exposition au glyphosate. C'est ce que la vraie science devrait faire, et pas seulement rejeter l'étude..

#### Extrait du résumé de l'étude du RAR (emphase ajoutée)

P, 574-581: TOX9552385

IIA, 5.6.1/05 **A three generation reproduction study in rats with glyphosate**

Data owner: Monsanto Study No.: 77-2063; BDN 77-417 Date: 1981-03-31 (pre-guideline)

p. 575: "...groups of 12 male and 24 female CD rats received beginning 63 days prior to mating of the F0 generation daily dietary **doses of 0, 3, 10 and 30 mg glyphosate/kg bw in diet.** "

(p. 576): Sacrifice and pathology

"... F1a, F2a, F3a and F3b animals were sacrificed at weaning, given a gross post-mortem examination and abnormal tissues were saved. F1b and F2b animals which were not selected as future parents were sacrificed after ensuing selection of parental animals, given a gross post-mortem examination and abnormal tissues were saved. ... **Microscopic examination of histological sections of these tissues were done for 10 male and 10 female animals from control and high-dose groups of F0, F1 and F2 parents and of F3b offsprings.**"

p. 581: **"Conclusion by the Notifiers**

The oral administration of glyphosate to rats by dietary admixture at a maximum dose level of 30 mg/kg bw/day for three successive generations of CD rats resulted in no treatment-related signs of toxicity in parental animals. The NOAEL for reproduction is 30 mg/kg bw/day, since the reproductive performance was not affected in any dose group. The NOAEL for offspring is 30 mg/kg bw/day, since no adverse effects on offspring were observed.

**Comment by RMS (Re-evaluation):**

*This study is now considered **not acceptable due to the selected dose levels that were much too low.** Accordingly, an effect dose was not reached (Evaluation in 2001 not confirmed).* "

### EXEMPLE 2 : DOUBLE METHODE DE TEST ET SCORE KLIMISCH DANS L'EVALUATION DE LA GENOTOXICITE

Les méthodes de tests suivant les lignes directrices (TG) pour la génotoxicité exigent que la mutation de l'ADN soit testée, souvent dans des cellules bactériennes. Les universitaires testent souvent les effets sur plusieurs aspects de la génotoxicité, par ex. dommages chromosomiques, stress oxydatif et in vitro, souvent dans des cellules animales plus

réalistes. **Le RAR qualifie les méthodes académiques de "peu fiables" (ex p 377, page 416) et les rejette toutes les 16** en leur attribuant un score très faible de Klimisch de 3 (une recherche bibliographique montre aussi qu'il y en a quelques autres qui n'ont jamais été trouvées par le RAR ). **La seule conclusion négative d'une étude universitaire obtient un score Klimisch de 2** (voir pages 420-447).

### EXEMPLE 3 : DONNEES DE CONTROLES HISTORIQUES.

**L'examen du RAR révèle que des contrôles historiques ont été utilisés dans plusieurs études clés pour rejeter des effets toxiques dans des groupes d'animaux exposés.** Dans l'une d'entre elles, (Brooker '91), le taux de perte de fœtus dans le groupe ayant reçu la plus faible dose (50 mg / kg/j-) était trois fois plus élevé que celui des animaux non exposés ! **L'Etat membre rapporteur a plutôt accepté l'approche de l'industrie qui comparait ce groupe exposé à leurs « témoins historiques » secrets, non validés, avec des taux de perte de fœtus suspicieusement élevés au lieu d'utiliser le groupe contrôle de l'étude. . De cette façon, avec cette comparaison, le glyphosate ne semblait plus avoir d'effet sur le fœtus !** Mais en réalité, les contrôles d'une expérience sont toujours plus pertinents que les contrôles historiques les plus transparents et les mieux contrôlés. Et en fait cette forte toxicité s'est bien produite, à la dose qu'on nous dit être parfaitement sûre.

## CONCLUSION

**Les motifs pour lesquels les effets de toxicité du glyphosate sont le plus souvent rejetés sont d'après notre analyse : l'utilisation contestable de données de contrôle historique(5), le déclassement quasi systématique des études ne suivant pas les lignes directrices GLP/BPL à travers l'utilisation de la classification de Klimisch (6), la non prise en compte des effets sur certains organes (6), la non prise en compte des études ne montrant pas une relation dose/effet (6)...**

**Au total notre recherche montre que sur 49 motifs de rejets ayant pu être expertisés, 45 l'ont été pour des raisons contestables ou très contestables scientifiquement.**

**En utilisant de telles raisons douteuses l'industrie rejette d'ailleurs beaucoup de ses propres conclusions de toxicité,** particulièrement dans les études de dose relativement basses (notez combien de fois un effet est rejeté pour ne pas augmenter en fonction de la dose (raison 15). En fait, la vie doit utiliser des signaux à faible dose, et les effets des substances chimiques à faible dose devraient donc être évalués sérieusement. De fait il existe déjà environ 8 000 résultats publiés de toxicité à faible dose de produits chimiques chez les vertébrés. Au contraire les méthodes de l'industrie suivant les lignes directrices (toxicité chronique) sont conçues pour détecter uniquement les intoxications aiguës, mais elles sont utilisées pour détecter la toxicité liée à des expositions chroniques !

Comme nous avons seulement critiqué les évaluations d'étude où une justification scientifique a été offerte, il est remarquable que presque chaque arguments du RAR utilisé pour rejeter une étude est infondé scientifiquement. **Ainsi, les contrôles historiques, bien qu'ils puissent augmenter la puissance statistique des études lorsqu'ils sont utilisés correctement, sont clairement utilisés pour faire disparaître des effets 'gênants' de toxicité à faible dose (ils ne sont d'ailleurs pas validés, mais sont fournis par des bases de données secrètes de l'industrie).**

**Un tel rejet constant de conclusions d'études; le manque de beaucoup d'autres importantes; et l'absence d'évaluation de beaucoup d'autres signifie que cette non prise en compte d' études importantes et souvent répétée sur les effets dangereux du glyphosate sur les mammifères, tels que les humains, conduit certainement à un manque de protection du public contre les dangers de ce pesticide.** Il y a tout simplement trop de signes de toxicité en deçà de la dose qui serait la plus faible dose sans effet au monde; et trop de résultats n'ont pas été évalués. **Ceci montre que l'évaluation du glyphosate n'a pas été faite de manière satisfaisante et qu'il ne devrait donc pas être autorisé à nouveau.**

## ANNEXES

En plus de des exemples détaillés ci-dessus vous trouverez ci-après, un résumé<sup>4</sup> de notre critique de chaque étude de toxicité rejetée sur le glyphosate.

### GENOTOXICITE

**Des découvertes scientifiques sur des effets sur l'homme ont été rejetées pour des méthodes imprécises** (c'est-à-dire non reproductibles); p. 409-12. Les résultats positifs de l'industrie sur la clastogénicité (toxicité pour les chromosomes) - substance active et formulation - ont été écartés en raison des nombreux résultats négatifs de l'industrie (dans chaque sous-catégorie de génotoxicité); ainsi que pour des raisons spécifiques occasionnelles trop nombreuses pour être énumérées ici; p. 399-406.

**Des études universitaires de génotoxicité ont été écartées pour avoir utilisées des «méthodes non fiables»**; p. 377 et 416; les lignes directrices sont le critère, p. 371 et 418. **Tous les 16 résultats positifs académiques (note, PubMed renvoi 27) notées non fiables, score Klimisch 3** (sauf une conclusion d'étude épidémiologique sur formulation notée K2), l'étude académique négative notée également K 2; p. 420-447. || Les conditions alcalines du test de Comet prétendent la cause des résultats positifs. || Nouvelles conclusions positives de l'industrie rejetées pour ne pas savoir si la notation était aveugle ; p. 399, 402.

**Quelques résultats positifs de mutagénicité positive de l'industrie ont été rejetés pour une dose cytotoxique ou d'autres méthodes médiocres notées vaguement ;** p. 402-9.

Des douzaines de résultats plus anciens de l'industrie et au moins un résultat positif au niveau universitaire, y compris chez les humains, attribués à la puissance du surfactant = cytotoxicité (empoisonnement) à faible dose (illogique); p. 372-390, même chose pour les nouvelles études de l'industrie p.414-5 (cela ne tient pas non plus compte des résultats positifs de la génotoxicité de l'ingrédient actif). **Deux études de l'industrie positives, y compris sur mammifères in vivo, rejetées pour**

**utilisation d'une formulation inhabituelle non caractérisée ;** p. 401, 406.

**Le test négatif de mutagénicité in vitro de l'industrie sur le principal métabolite du glyphosate, AMPA, a été réalisé avant la mise en incubation des cellules seulement, bien que l'industrie ait affirmé le contraire,** note l'État membre rapporteur; p. 726.

L'étude in vivo à haute dose de l'industrie trouve des micronuclei dans les globules rouges à 600 mg / kg, rejeté par l'industrie comme « dans la gamme des contrôles historiques », indiquant également que c'est probablement dû à une cytotoxicité à dose élevée; L'État membre rapporteur est d'accord, même si le contrôle positif a répondu pareil, donc peu probable (page 357). Et comme un résultat positif similaire (rejeté) de l'industrie (page 359) est à faible dose (30 mg / kg), c'est tout à fait impossible que cela soit dû à un empoisonnement dû à une dose élevée (cytotoxicité)! || **Ironiquement, les conclusions positives sur la génotoxicité de l'industrie ont été rejetées parce qu'elles n'utilisaient pas de contrôle concurrent,** p. 399!

**L'Etat membre rapporteur a rejeté la confirmation académique chez les humains et par l'industrie des micronuclei des cellules sanguines à seulement 30 mg / kg: "les doses beaucoup trop faibles pour tirer des conclusions significatives" (la réalité est juste l'inverse);** p. 359 (une autre conclusion négative de l'industrie à faible dose, Etat membre rapporteur rejetée pour la même raison). L'État membre rapporteur révèle que ces doses ont été choisies en raison de résultats de toxicité à faible dose non cités.

Les résultats positifs de mutagénicité positive de l'industrie ont été rejetés pour ne pas être des dommages

<sup>4</sup> Notes : Les numéros de page ci-dessous se réfèrent au Vol. B-6 (toxicologie) de la version publique du RAR. 17 catégories de motif de rejet ont été collectées, mais la liste ci-dessous est organisée par critère de toxicité. Un '||' ci-dessous sépare nos résumés de: soit différentes études dans la même catégorie de raisons, ou une deuxième raison dans la même catégorie. En général, les rejets des résultats de formulation (y compris toutes les données d'épidémiologie) ne sont pas ici critiqués, car il est vrai que la toxicité d'un mélange ne peut pas être simplement attribuée à un composant. En vertu du droit de l'UE, les formulations sont évaluées par les pays individuels (jamais correctement effectuées, par exemple pour la perturbation endocrinienne).

classiques oxydatif à l'ADN (ou pour un modèle non-mammifère (sauf 1);p402-9. L'analyse structure-activité de la molécule de glyphosate n'indique aucun problème de génotoxicité, p 398. Une conclusion positive de

l'industrie a été rejetée pour raison génétique obscure, p.339. || Les résultats négatifs /cancer de l'industrie sont une autre preuve supposée de sa non-génotoxicité, p 419

## CANCER

**Selon l'industrie et l'Etat membre rapporteur, une étude industrielle à dose relativement faible, et dose «sans effet» (NOAEL) d'environ 30 mg / kg / jour, est invalide, car les lignes directrices actuelles exigent des doses plus élevées !!** p. 473. || Parmi les études épidémiologiques et les études sur le cancer des animaux publiées par le milieu universitaire, la plupart obtiennent un score de Klimisch de 3 (une étude sur formulation et une observation négative sur animal obtiennent le score K2); bien que des erreurs spécifiques supposées (et comme souvent illogiques) soient mentionnés;

pp. 518-38. || Séralini (université) découverte de tumeurs (formulation) rejetée pour ne pas suivre les lignes directrices de test ( pas assez de d'animaux dans les groupes, manque de puissance stat), notée score K 3; p. 537. La réponse principale de Séralini (à l'époque) est mentionnée mais n'a pas été résumée (trop peu d'animaux pour utiliser les statistiques, les hormones chimiques du sang indiquant un cancer étaient élevées de manière statistiquement significative et la période d'exposition était longue).

L'Etat membre rapporteur a raison de dire que les effets à dose élevée dans les études industrielles méritent

d'abaisser les NOAEL revendiqués par l'industrie de la dose élevée à la dose moyenne; p. 467, 479, 487, 492.

**L'effet cancérigène de la formulation appliquée sur la peau dans étude académique rejeté par l'industrie comme du à de l'irritation locale, en dépit de la constatation que les protéines liées au cancer ont été exprimées chez les animaux traités également ;** p. 535 || l'industrie dit illogiquement que ce n'est pas un effet cancérigène; p. 521-2.

L'Etat membre rapporteur approuve le fait que l'industrie ignore les modifications chimiques du sang dans une étude industrielle à la NOAEL d'environ 12 fois inférieure au niveau sans effet allégué le plus bas pour la dose sans danger; p. 452. || Toxicité salivaire plus tôt trouvée par le même laboratoire ignorée par l'industrie ; p. 460.

L'état membre rapporteur demande à l'industrie d'utiliser des contrôles historiques plutôt que des contrôles négatifs simultanés (!) (Mais au moins dit que la NOAEL de 150 mg / kg / jour d'une étude devrait être basée sur une augmentation possible du cancer et non sur des effets non cancéreux; -p501-2)

## REPROTOXICITE

Dans l'étude de l'industrie à dose élevée, l'Etat membre rapporteur rejette le manque de grossesse en génération F1 à mi-dose parce qu'ils ont pu plus tard s'accoupler avec des rats non traités ; p. 566.

Etude de l'industrie à faible dose: analyse microscopique des organes à 30 mg / kg / jour sur animaux , non effectuée à 3 et 10 mg / kg / jour! (page 576).

L'Etat membre rapporteur est d'accord avec l'industrie : d'autres diminutions souvent significatives de l'accouplement, de la grossesse et de la viabilité des portées pour toutes les générations et doses dans étude

de l'industrie à des doses modérément faibles (3/10/30 mg / kg / jour) sont dues à des taux inhabituels dans les contrôles négatifs réponse (et à une dose/réponse non linéaire); p. 578-9.

L'Etat membre rapporteur est d'accord avec l'industrie qu'une réduction significative de la taille des portées en F0 et F1, et des dommages aux organes reproducteurs mâles chez les descendants (F1) ne sont pas répétés à 10 et 100 X la dose, donc ne doivent pas être réels p.573-4. L'Etat membre rapporteur estime que toutes les doses dans l'étude de l'industrie à faible dose sont trop faibles pour être valables; p. 585.

## DEVELOPPEMENT / TERATOGENICITE



Une étude de l'industrie à dose élevée rejetée par l'Etat membre rapporteur pour de nombreuses raisons, y compris aucune analyse statistique et manque d'analyse des effets, et pour signaler une toxicité qui n'était pas citée lorsque l'étude a été présentée à la dernière autorisation. p. 654 (évaluation mal faite, manque total de détails).

La toxicité ( étude académique) de la formulation pour les œufs de grenouille et de poule rejetée comme méthode d'exposition directe irrégulière, p. 559.

**Une côte de lapin et un squelette de lapin significativement malformés à la dose moyenne seulement dans une étude à dose relativement faible de l'industrie n'ont pas été discutés par l'industrie et l'État membre rapporteur;** p. 613.

Des anomalies cardiaques assez uniformes pour toutes les doses (faible: 20 mg / kg / jour) dans l'étude à faible dose de l'industrie: de petits groupes et absence dose/ réponse poussent l'État membre rapporteur à les rejeter (mais l'État membre rapporteur rejette l'argument de l'industrie pour une NOAEL encore plus élevée) , en disant que l'affirmation de l'industrie "d'erreur de gavage" est simplement faux; p. 651). || **Un consultant rémunéré a publié une revue d'études industrielles affirmant qu'il**

**n'y avait pas d'anomalies cardiaques;** p. 659. (une contradiction avec les études dans le RAR, bien que les parties prétendent le contraire).

Défaut de côtes à dose élevée ignoré par l'industrie dans l'étude à haute dose de l'industrie, donc Etat membre rapporteur dit NOAEL est à mi-dose; p. 607.

Selon l'Etat membre rapporteur : des malformations cardiaques à dose moyenne et autres impliquées à disparaître si l'on utilise les contrôles historiques de l'industrie sur les tests de l'industrie ; p. 647. || Les défauts de côtes à dose élevée dans l'étude de l'industrie ont été rejetés comme inférieurs au taux dans contrôle historique; p.651.

**Taux d'échec de grossesse très significatif à faible dose dans l'étude à forte dose de l'industrie rejetée par l'industrie et l'État membre rapporteur comme ne se produisant pas généralement aux doses les plus élevées;** p. 603. || Etude universitaire rejetée (ironiquement) pour une dose irréaliste élevée; p. 559.

L'Etat membre rapporteur rejette la NOAEL de l'industrie de 200 mg / kg / jour, la fixe à 50 mg / kg / jour, car l'industrie n'a pas proposé de mécanisme pour expliquer sa raison de rejet (mort fœtale précoce); p. 619-21.

## PERTURBATION ENDOCRINIENNE

Bizarrement, des données expérimentales publiées montrant divers effets de perturbation endocrinienne ont été rejetées pour être les données publiées d'un autre laboratoire ; p. 659.

Les résultats académiques sur la prolifération cellulaire médiée par le récepteur hormonal ont été rejetés pour être in vitro, alors que les études in vivo de l'industrie sur la perturbation endocrinienne étaient négatives (mais cela ne tient pas compte d'autres résultats positifs); p. 559.

Résultats sur formulation, ~ 8 in vitro et in vivo sur Perturbation endocrinienne (une reprotoxicité), et les résultats positifs académiques sur le glyphosate tous « non fiable» Klimisch 3, et trop d'autres défauts répertoriés pour critiquer ici (mais également illogiques) ; p. 663-79.

L'État membre rapporteur est apparemment d'accord avec l'industrie pour dire que l'activité hormonale, que ce soit un effet biochimique ou final, peut être détectée par les méthodes de tests de reprotoxicité à haute dose (insensible) de l'industrie. Suivant les lignes directrices p. 597.