

16 novembre 2021

# Evaluation du glyphosate : un rapport gravement biaisé !

Le rapport d'évaluation pour le renouvellement de l'autorisation du glyphosate (RAR) **organise l'invisibilité des études universitaires** mais dans le même temps **considère comme acceptables des études de l'industrie pourtant clairement inacceptables** car ne répondant pas aux exigences des lignes directrices de l'OCDE !



# Sommaire

Résumé	<b>p. 2</b>
Contexte et méthode	<b>p. 3</b>
1) Prise en compte de la littérature universitaire	<b>p. 4</b>
1-1 Méthode de sélection des études	
1-2 Des failles dans la méthode de sélection des études	
1-3 Conséquences	
2) Analyse de la qualité des études fournies par l'industrie. Exemple de la génotoxicité	<b>p. 13</b>
Conclusion et demandes	<b>p. 16</b>
Annexes	<b>p. 18</b>
Contacts	

# Résumé

Résumé du rapport sur les procédures de sélection des études universitaires dans le RAR du glyphosate et sur l'évaluation des études fournies par l'industrie dans le même RAR.

Nous avons **mis en évidence**, avec des exemples concrets, **de nombreuses failles** dans le processus de **sélection des études universitaires dans le RAR du glyphosate** :

→ Rien qu'à la **lecture du titre et du résumé**, de nombreuses **études pourtant pertinentes sont exclues d'emblée** (par exemple, des études jugées sur leur fiabilité et non leur pertinence, études décrites lors de conférences pourtant reconnues internationalement, études mécanistiques étudiant les effets du glyphosate au niveau moléculaire et cellulaire, études réalisées en dehors de l'UE dans des conditions qui sont jugées sans explication aucune non transférables à l'Europe).

→ Une **nouvelle coupe est réalisée lors de l'évaluation de la pertinence basée sur l'étude du texte entier**. Là, toutes les études de toxicologie réalisées avec des **formulations différentes** de celles du produit de référence dont l'autorisation est demandée en Europe sont **exclues**. Cela concerne des centaines d'études ! Aucune justification et aucun moyen de vérifier cette affirmation n'est apportée, la composition des produits étant confidentielle.

**Des centaines d'études sont ainsi mises à l'écart et ne seront jamais évaluées...**

**Nous avons également montré que l'évaluation de la fiabilité des études était faite de manière totalement non transparente et non équitable entre les études universitaires et celles de l'industrie.**

Les conséquences de cette méthode de sélection sont que 92% des études universitaires sont jugées non pertinentes ! Au final, sur les quelques 7000 études retrouvées, seules 30 études, équivalent à 0.4% des études retrouvées sont jugées pertinentes et fiables sans restriction !

**Aucune de ces 30 études n'a pesé dans l'évaluation des critères d'exclusion du règlement 1107/2009 (propriétés CMR et PE) et aucune n'a été considérée comme une étude clé pouvant conduire à la définition d'une dose sûre d'exposition.** On peut donc factuellement conclure que la littérature scientifique publiée sur la toxicité/écotoxicité du glyphosate n'a pas influencé l'opinion des évaluateurs dans le RAR du glyphosate dans un sens différent de celui des études non publiées dans des revues scientifiques fournies par l'industrie elle-même.

En parallèle, nous avons montré que la qualité des études de l'industrie, en particulier les études de génotoxicité, montrent des failles méthodologiques importantes remettant en cause leur pertinence et leur fiabilité.

## Conclusion

Dans le RAR du glyphosate, tout a donc été fait pour que :

- 1/ le minimum d'études de la littérature soit considéré
- 2/ les études de la littérature soient jugées moins fiables que celles fournies par les industriels
- 3/ les défauts des études de l'industrie soient occultés.

Ainsi, l'industrie et les autorités peuvent au final facilement arguer qu'au regard des très nombreuses études négatives de l'industrie considérées comme acceptables, les études positives de la littérature n'ont aucun poids.

# Contexte et méthode

La demande de ré-autorisation du glyphosate est en cours d'examen au niveau européen.

Dans ce contexte, **Génération Futures a déjà montré** le 21 septembre dernier dans un rapport (1) **que les industriels du GRG (2) mettaient de côté presque 60% des études universitaires** sur la toxicité du glyphosate publiées au cours des 10 années précédant la demande de ré-autorisation.

**Le rapport d'évaluation pour le renouvellement de l'autorisation (RAR) du glyphosate a maintenant été publié par les états membres rapporteurs (AGG) (3) et la consultation publique est ouverte** depuis le 24 septembre pour se clore le 22 novembre. Ce rapport va directement **servir pour l'évaluation européenne du glyphosate et son éventuelle ré-homologation.**

Génération Futures a voulu étudier de façon plus précise ce RAR, et en particulier la **manière dont les différentes études réalisées par des universitaires ou par/pour les firmes phytosanitaires elles-mêmes étaient traitées dans ce dossier.**

La question est de savoir si elles sont sélectionnées et jugées de manière transparente et identique.

La première partie du présent rapport se focalise sur les **études universitaires**. Il s'agit d'abord d'une analyse quantitative montrant combien d'études universitaires sont mises à l'écart pour leur manque supposé de pertinence ou de fiabilité et combien sont réellement prises en compte pour la classification et l'évaluation de risque. Nous avons aussi cherché à savoir de manière critique les raisons de cette mise à l'écart.

Après avoir étudié le processus de sélection très sévère des études universitaires, Génération Futures a cherché à savoir dans la **deuxième partie** du rapport si **les études de l'industrie** sont sélectionnées de la même manière. Nous avons, à titre d'exemple, analysé les études fournies par l'industrie sur la génotoxicité du glyphosate, considérées comme acceptables par le RAR, en les confrontant aux exigences des lignes directrices de l'OCDE en vigueur afin de savoir ...si elles étaient réellement acceptables, ou non.

[1] Voir : <https://www.generations-futures.fr/wp-content/uploads/2021/09/rapport-glypho-etudes-2022-vf.pdf>

[2] GRG : glyphosate Renewal Group : le groupe des industriels portant la demande de réautorisation du glyphosate au niveau européen.

[3] AGG : « Assessment Group on Glyphosate ». Les états membres rapporteurs pour l'évaluation européenne en cours du glyphosate sont la France, la Hongrie, les Pays Bas et la Suède.

# 1 Prise en compte de la littérature universitaire

L' **article 8.5** constitue un progrès par rapport à la précédente législation sur les pesticides car il prévoit la prise en compte des études universitaires dans le processus d'évaluation...en principe. En effet, l'ensemble de la **littérature scientifique publiée dans les revues scientifiques sur la toxicité/écotoxicité du glyphosate durant la période visée n'est pas intégralement prise en compte** loin de là.

## 1-1 Méthode de sélection des études

Pour expliquer ce faible nombre d'articles scientifiques retrouvés et cités dans le RAR, il est nécessaire de comprendre la méthodologie utilisée pour faire cette recherche de la littérature. Nous verrons ainsi que **cette méthodologie est, entre autres, responsable de la non sélection d'un très grand nombre d'études.**

La méthode que doit utiliser les industriels et les autorités (Etats Membres et EFSA) pour faire leur recherche des études publiques est décrite dans la **ligne directrice de l'EFSA de 2011.**

Cette méthode se veut « **rigoureuse transparente et reproductible** ».



Le règlement européen 1107/2009 sur la mise en marché des pesticides prévoit dans son article 8.5 que

*« L'auteur de la demande joint au dossier la documentation scientifique accessible, telle que déterminée par l'Autorité, validée par la communauté scientifique et publiée au cours des dix dernières années ayant précédé la date de soumission du dossier, concernant les effets secondaires sur la santé, sur l'environnement et sur les espèces non visées de la substance active et de ses métabolites pertinents. »*

# La méthode consiste en plusieurs étapes

## 1 Définir la stratégie de recherche des études universitaires

Définir la stratégie de recherche en choisissant les bases de données et les mots-clés utilisés pour faire la recherche dans ces bases de données.

## 2 Sélection des études pertinentes

Parmi tous les résultats trouvés, **seules les études dites « pertinentes » sont sélectionnées. Les études non pertinentes ne seront pas incluses dans le dossier ni donc évaluées.** Une première sélection, appelée « évaluation rapide » est faite en regardant uniquement le titre et le résumé de l'étude afin d'exclure les études clairement non pertinentes rien qu'à la lecture du résumé. Une seconde sélection est ensuite faite sur les études restantes, cette fois-ci en se basant sur la lecture complète de l'étude (« évaluation détaillée »).

## 3 Classification des études pertinentes en 3 catégories

A la suite de cet examen détaillé, les études jugées pertinentes sont **classées en 3 catégories :**

\*Catégorie A : études pertinentes, utiles pour l'évaluation du risque et la classification éco-toxicologique ;

\*Catégorie B : études pertinentes mais jugées comme « complémentaires » uniquement, ne modifiant pas l'évaluation du risque ou la classification ;

\*Catégorie C : études dont la pertinence n'a pas pu clairement être déterminée

## 4 Evaluation de la fiabilité des études pertinentes et « utiles »

**Seules les études pertinentes classée en catégorie A vont être jugées pour leur fiabilité** et résumées dans le RAR. **Uniquement les études jugées fiables ou fiables avec restrictions seront prises en compte** dans « le poids de la preuve » pour la classification toxicologique et écotoxicologique de la substance et pour définir les doses de références.

Le tableau ci-dessous résume le bilan de ce processus de sélection des études à chaque étape, du début à la fin.

### Devenir et prise en compte des résultats de toxicité publiés dans les revues scientifiques dans le RAR du glyphosate 2021.

Types d'études	Résultat de la recherche bibliographique	Etudes non pertinentes			Etudes pertinentes		Etudes pertinentes pouvant être utiles pour l'évaluation (catégorie A)			
		titre et résumé	texte entier	total	Etudes 'complémentaires' (catégorie B)	Etudes pouvant être utiles pour l'évaluation (catégorie A)	Non fiables	Fiables avec restrictions	Fiables	Utilisées comme étude clé
Toxicité	1550	881	311	1192	286	79	5	63	11	0
Ecotoxicité	1614	1039	412	1451	151	109	38	60	11	0
PE	4024	3654	347	4001	0	23	3	12	8	0
<b>Total</b>	<b>7188</b>	<b>6644 (92%)</b>			<b>437 (6%)</b>	<b>211 (3%)</b>	<b>46</b>	<b>135 (1.9%)</b>	<b>30 (0.4%)</b>	<b>0%</b>

Note : PE = études sur un éventuel effet de perturbation endocrinienne du glyphosate.

Autrement dit, sur les quelques 7188 études retrouvées dans la recherche bibliographique, seules 211 seraient pertinentes et utiles pour l'évaluation, soit 3% seulement ! **Seulement 0.4% des études sont considérées à la fois pertinentes, utiles pour le dossier et fiables ! Le travail de recherche des universitaires serait-il donc non pertinent et non fiable dans 99.6% des cas ?** La science académique est-elle si éloignée de la science réglementaire ?

### 1-2 Des failles dans la méthode de sélection des études

Pour essayer de comprendre ces chiffres, nous avons cherché à connaître les raisons de la non sélection des

**études de toxicologie** à chaque étape du processus décrit par la ligne directrice de l'EFSA. Quels ont été les critères utilisés pour écarter ainsi l'ensemble de la littérature scientifique ?

**Nous avons repéré des failles dans la méthode de sélection à plusieurs niveaux :**

- 1/ au niveau de la ligne directrice elle-même
- 2/ au niveau de l'examen rapide des titres et résumés
- 3/ au niveau de l'examen de l'étude entière
- 4/ au niveau de l'examen de la fiabilité de l'étude.

# 0,4 %

seulement des études universitaires sont considérées à la fois pertinentes, utiles pour le dossier et fiables !

# Des failles dans la méthode de sélection des études

## 1 Failles au niveau de la ligne directrice de l'EFSA

Chaque résultat de toxicité devrait être considéré comme pertinent de par sa nature même. Même si l'étude présente des faiblesses pour telle ou telle raison, à partir du moment où elle cherche à savoir si la substance provoque des effets indésirables sur la santé, elle devrait être considérée comme pertinente.

La ligne directrice de L'EFSA l'indique bien elle-même (p.13/49) :

« Pour éviter de manquer des études pertinentes, **les critères de pertinence ne doivent pas être trop restrictifs. Seulement les études clairement non pertinentes doivent être exclues d'un dossier.** L'évaluation de la pertinence d'une étude n'implique pas des considérations sur la fiabilité de l'étude »

Or, **des critères de fiabilité sont clairement utilisés pour juger la pertinence d'une étude.** Par exemple, la puissance statistique de l'étude, l'espèce et la voie d'administration utilisés sont des critères de fiabilité utilisés pour juger la pertinence d'une étude. La définition même de ces critères portent donc à confusion entre pertinence et fiabilité. **En conséquence, un premier rejet massif des études universitaires peut avoir lieu dès la première étape du processus, en se basant uniquement sur la lecture des résumés d'études.**

De plus, plusieurs critères de pertinence énoncés par l'EFSA sont discutables. En particulier, **le fait de ne sélectionner que des études faites « sur une espèce pertinente pour la toxicologie des mammifère » revient à exclure toutes les études réalisées sur d'autre organismes, comme les poissons par exemple.** C'est ce qui s'est passé dans le RAR du glyphosate dans lequel un très grand nombre d'études effectués sur des espèces aquatiques ont été exclues dès lecture du résumé. Or, de plus en plus d'études montrent que **des essais effectués sur des poissons pourraient en fait être pertinents et exploitables pour une évaluation des risques pour l'homme** (4). Ces études pourraient servir à diminuer les tests de toxicité faits sur mammifères, que l'on cherche à éviter au maximum. Ce serait le cas en particulier pour les tests de génotoxicité effectués sur poissons.

**L'Anses elle-même le reconnaît dans un rapport (5) :**

« **L'utilisation de données animales en dehors du modèle des rongeurs devrait être discutée en particulier pour la mutagénicité.** Il y aurait un potentiel impact énorme sur l'expérimentation animale et cela permettrait de prendre en compte les données environnementales (exemple : mutagénicité observée sur les poissons), en alignant le CLP sur le concept One Health ».

De plus, l'exemple du dossier du glyphosate détaillé ci-dessous montre que bien d'autres critères de non pertinence sont utilisés, dont certains très critiquables !

[4] Caballero et al. J Unexplored Med Data 2018;3:4 / Alzualde et al. Neurotoxicology and Teratology 70 (2018) 40–50  
[5] Inception impact assessment related to the revision of CLP Regulation – ANSES comments

## 2 Failles au niveau de l'examen rapide des titres et des résumés

Sur 1550 études retrouvées, 881 ont été jugées non pertinentes après simple lecture des titres et résumés. Initialement non disponible, La liste de ces 881 études avec les raisons de leur rejet est, après demande des autorités, maintenant accessible sur le site de l'AGG.

Après analyse de cette liste, les autorités ont « repêché » et demandé à avoir le texte entier pour seulement 3 études. D'après les autorités donc, cette première sélection faite par l'industrie a été bien réalisée puisque seulement 3 études sur 881 leur ont paru rejetées à tort.

Beaucoup d'études retrouvées sont effectivement non pertinentes. Par exemple des études ne portant pas sur le glyphosate ou portant sur un mélange de pesticides dont les effets ne peuvent pas être attribués au glyphosate seul ; des études n'ayant pas de rapport avec la toxicité ou l'écotoxicité (étude d'efficacité ou de méthode analytique). Cependant, après un examen non exhaustif (la liste faisant 515 pages), plusieurs points nous ont alerté et ils semblent que beaucoup plus que 3 études seraient en fait pertinentes parmi ces 881.

Voici plus en détail une liste non exhaustive des raisons du rejet d'un bon nombre d'études.

### Etudes dont la pertinence a été jugée avec des critères de fiabilité.

Comme décrit plus haut, l'inversion des critères est responsable du rejet de certaines études dès la lecture du titre ou du résumé.

Exemple d'étude rejetée : Zhao WenHong et al ; 2013. Tea polyphenol protects mouse sertoli cells against oxidative damage and apoptosis induced by glyphosate. (étude rejetée car la dose d'application est jugée trop élevée)

De très nombreuses études décrites (> 80) lors de conférences ont été rejetées faute de détails (critère de fiabilité) et parce qu'elles n'ont « probablement » pas été pas relues par les paires.

Or, beaucoup de ces études n'ont pas de résumés disponibles, il n'est donc pas possible de savoir s'il manque des détails ou non. De plus, ces résumés de conférences sont bien publiés dans des revues à comité de lecture et la ligne directrice de l'EFSA recommande bien de les inclure dans la recherche :

« Examples of sources of scientific peer-reviewed open literature are represented by: Bibliographic databases which record documents such as journals, reports, conference proceedings and books » / « Sources other than bibliographic databases, such as reference lists of full-text journal articles (e.g. reviews); journals' tables of contents; or websites of conferences or organisations. »

Exemples d'études rejetées : Muzinic, V et al., 2019. Effect of glyphosate at low concentrations on chromosome missegregation and aneuploidy induction in human peripheral blood lymphocytes in vitro

Mrzyk, Inga, 2017. An extended one-generation reproductive toxicity study of plant protection product containing glyphosate on rats - Androgen- and estrogen-dependent endpoints

Les études mécanistiques portant sur les effets du glyphosate au niveau cellulaire et moléculaire ont été rejetées car elles « ne peuvent pas être liées à l'évaluation du risque ».

Or l'explication de ces mécanismes d'action, en particulier des mécanismes liés au stress oxydant sont primordiaux pour comprendre la toxicité de la substance. La compréhension de ces mécanismes d'action fait partie intégrante du processus de classification selon le CLP... et aussi de la ligne directrice de l'EFSA :

*« Des études qui peuvent être utiles pour l'interprétation d'autres études présentes dans le dossier, mais n'entrent pas dans un critère d'effet toxicologique particulier seraient pertinentes. Des exemples de telles études sont [...] des études clarifiant le mode d'action de la substance active ».*

Ce type d'étude mécanistique doit donc être pris en compte dans l'évaluation.

Exemple d'étude rejetée : Ugarte, Ricardo, 2014. Interaction between glyphosate and mitochondrial succinate dehydrogenase Fernando Rafael, 2017. Oxidative stress in the hybrid fish jundiara (*Leiarius marmoratus* × *Pseudoplatystoma reticulatum*) exposed to Roundup Original®).

**Les études réalisées en Asie ou Amérique du Sud** sont rejetées dès lecture du résumé car les conditions ne seraient pas comparables à l'Europe. Cela équivaut à dire que l'on prend en considération des aspects relevant de l'exposition pour évaluer un danger, ce qui est contraire à tous les principes d'évaluation des dangers et des risques.

Exemple d'étude rejetée: Dawson et al., 2010. Acute human lethal toxicity of Agricultural pesticides: a prospective cohort study. Les raisons du rejets de cette étude sont que le résumé n'identifie pas d'effet dû au glyphosate et que les données du Sri Lanka peuvent ne pas être transférables à l'Europe. Or, dans le texte entier (disponible gratuitement), le glyphosate est bien mentionné et des effets ont été retrouvés.

**Plusieurs études ont été rejetées dès la première étape** sous justification qu'elles étaient conduites sur un mélange de substances et non avec le glyphosate seul. Or après vérification de certains abstracts, il s'avère que c'est, dans certains cas, faux ; l'étude a bien été conduite sur le glyphosate seul (les 3 études repêchées par les autorités font partie de cette catégorie).

### 3 Failles au niveau de l'examen détaillé des études

Sur les 669 études restantes après l'évaluation rapide des titres et résumés, 311 ont été jugées par l'industrie non pertinentes, 282 ont été jugées pertinentes mais juste « complémentaires » (classées en catégorie B), 6 ont été jugées de pertinence incertaine (catégorie C). Seules 67 études ont été classées par les industriels en catégorie A (pertinentes et pouvant être utilisées pour l'évaluation du risque et la classification). Les autorités en ont sélectionné un peu plus, soit 286 études complémentaires et 79 études pertinentes et utiles. Seules ces 79 études ont donc été réellement prises en compte dans le dossier.

**Quelles sont les raisons qui ont permis de juger 311 études comme non pertinentes ?**

On retrouve comme justification de non pertinence, **l'ensemble des raisons déjà évoquées pour l'examen rapide des études**. Encore une fois, beaucoup d'études cherchant à connaître les mécanismes au niveau cellulaire entraînant un stress oxydant sont écartées, ce qui est contraire aux recommandations du CLP et de l'EFSA.

Mais à ce stade de la sélection, le principal critère utilisé par l'industrie pour écarter les études est : « **toute publication traitant d'une formulation de Roundup qui n'est pas la formulation représentative du dossier de renouvellement** ». En cause **le rôle supposé des co-formulants**, en particulier des tensioactifs contenus dans les formulations.

Un problème majeur se pose alors : **la composition détaillée des formulations est confidentielle**. Nous n'avons donc aucun moyen de comparer les formulations. Sans composition, impossible d'étudier de plus près ces tensio-actifs, leur contribution dans la toxicité globale de produits. Impossible donc de pouvoir contester ou non cette affirmation qui revient sans cesse dans le dossier à savoir « cette formulation est non représentative pour un usage en Europe ». **On ne sait pas non plus si les autorités ont fait le travail d'évaluer les compositions de ces différentes formulations**. Au regard du nombre d'études concernées (quasiment une centaine rien que pour la partie toxicologie) cette question du rôle des co-formulants doit absolument être traitée de manière transparente !

## 4 Failles au niveau de l'analyse de la fiabilité

La plus grande faille à ce niveau est **le manque de transparence dans le RAR.**



Quels critères ont été utilisés ?

Quel est le poids de chacun des critères dans le jugement de la qualité d'une étude ?

Quels sont les critères qui doivent absolument être respectés pour juger une étude fiable sans restriction ?

Y a-t-il des critères qui, s'ils ne sont pas respectés, conduisent automatiquement à juger l'étude non fiable ou juste complémentaire ?

Autant de questions qui restent sans réponse.

La ligne directrice de l'EFSA n'est pas beaucoup plus transparente sur le sujet : **sur 50 pages de ligne directrice, juste une demi page est consacrée à l'évaluation de la fiabilité d'une étude.** Aucune méthode claire n'est proposée. Pourtant, rappelez-vous, cette ligne directrice se veut « rigoureuse transparente et reproductible ». Il est juste dit que « *des principes généraux doivent être considérés lors de l'évaluation de la fiabilité d'une étude* ». Ces principes ne sont absolument pas détaillés ni même cités. La ligne directrice renvoie vers des guides généraux et une publication (6) dont une des conclusions est qu'« **il y a un besoin urgent d'avoir des critères harmonisés** ». La ligne directrice fait également référence à un outil, ToxRtool, disponible sur le site de la Commission Européenne. Cet outil semble intéressant car il fournit des critères et des recommandations précises pour l'évaluations de la fiabilité des études toxicologiques, rendant ainsi le processus décisionnel d'attribution de catégories de fiabilité plus transparent et harmonisé. Cependant, et c'est regrettable, cet outil n'a pas été utilisé dans le RAR du glyphosate. On ne sait pas quelle méthode, publication, outil a servi de référence pour l'évaluation de la fiabilité.



Pire, **il semble que les études de la littérature aient été l'objet d'une évaluation pour leur fiabilité bien plus sévère que les études de l'industrie.** En effet, on retrouve après chaque résumé d'étude de la littérature un tableau listant des critères de fiabilité (cf. annexe 1) avec une case « oui ou non » si ce critère est respecté (encore une fois, on ne connaît pas le poids de chacun de ces critères). Or, ce genre de tableau et d'évaluation n'est absolument pas faite pour les études de l'industrie ! A la place, l'évaluation de la fiabilité se résume à dire que les études ont été conduites en respectant les bonnes pratiques de laboratoire (BPL), selon les lignes directrices de l'OCDE sans plus de détails. De plus, Lorsque des déviations à ces lignes directrice existent, souvent elles ne sont pas reportées ni détaillées. **Il y a donc bien deux poids deux mesures dans l'évaluation des études !**

[6] Kaltenhauser et al., Regulatory Toxicology and Pharmacology 88 (2017) 227-237

## 1-3 Conséquences

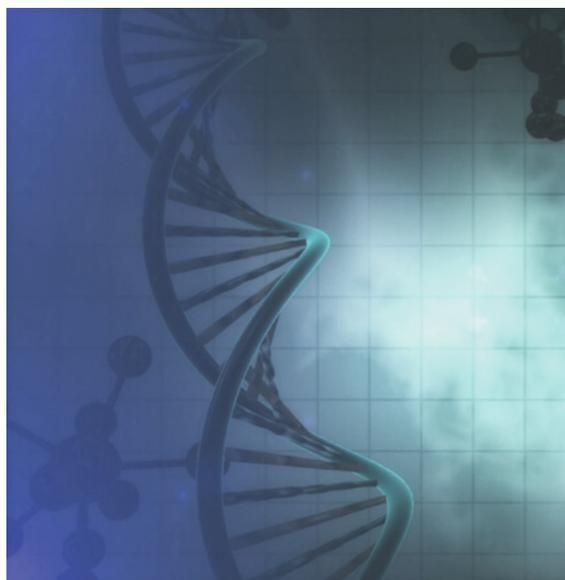
En résumé, seulement 30 études publiées dans des revues universitaires ont été jugées à la fois pertinentes et fiables sans restriction à la fin du processus (sur plus de 7000 récoltées au départ...)

**Aucune de ces 30 études n'a joué un rôle dans l'évaluation des propriétés CMR ou PE du glyphosate**, propriétés pouvant conduire à l'interdiction de la substance en application des critères d'exclusion selon le règlement 1107/2009. Bien que l'existence d'études "fiables" ou "fiables avec restrictions" montrant des résultats positifs soit reconnue, celles-ci sont systématiquement mises de côté sous l'argument que « *face aux très nombreuses études disponibles respectant les lignes directrices de l'OCDE* », le poids de la preuve pèse toujours pour une non classification du glyphosate.

De plus, le règlement prévoit de définir des doses d'exposition sûres, pour lesquelles aucun effet nocif n'est attendu. Ces doses sont définies pour les hommes, exposés de façon aigue ou chronique au glyphosate, mais aussi pour les organismes non cibles comme les organismes aquatiques ou terrestres.

Combien ont conduit à abaisser les « doses sûres d'exposition » dans le RAR ? La réponse est zéro !

# Analyse de la qualité des études fournies par l'industrie. Exemple de la génotoxicité



Nous avons vu que les études issues de la littérature ne sont peu, voire pas du tout, prises en compte dans l'évaluation. **Se pose alors la question de la qualité des études fournies par les industriels ainsi que de leur évaluation par les autorités.**

Pour répondre à cette question de façon précise et afin de l'illustrer avec des exemples, nous avons choisi de cibler notre analyse sur un point qui semble particulièrement critique qui est celui de la génotoxicité. **Une étude menée par deux toxicologues autrichiens (7) a déjà révélé que seulement 2 études sur 53 études de génotoxicité de l'industrie pouvaient être considérées comme fiables sans restriction et 34 étaient inacceptables.** Nous avons voulu étudier plus en détails pourquoi ces études ne sont pas acceptables afin de **mettre en lumière les incohérences dans l'évaluation faite par les industriels et les autorités, par rapport à leur propre lignes directrices.**

En particulier, nous avons regardé tous les tests fournis par les industriels dits « du micronoyau » réalisés in vivo (décrit dans la ligne directrice de l'OCDE n°474 de 2016).

Ce test étudie le potentiel clastogène du glyphosate, c'est-à-dire son potentiel à provoquer des cassures de l'ADN et engendrer des aberrations chromosomiques. **Nous avons fait ce choix car d'après les résultats d'études de la littérature réalisées in vitro, le glyphosate semble être clastogène.**

Or, ces études sont jugées soit non fiables, soit juste complémentaires et leur résultat (positif) est à considérer « avec précaution ». Au final, ces études n'ont aucun poids car « *considérés parallèlement aux conclusions constamment négatives des études de mutagenicité/génotoxicité réalisées selon les guides OCDE, il est conclu que les dommages à l'ADN sont plutôt secondaires à d'autres événements toxiques que d'être la conséquence du potentiel génotoxique du glyphosate. De plus comme le démontrent les résultats négatifs constants retrouvés in vivo, les dommages secondaires à l'ADN induits par le glyphosate ne se produisent pas in vivo* ».

**Cet argument martelé dès qu'une étude de la littérature est retrouvée positive est-il juste ?**

[7] Armen Nersesyan and Siegfried Knasmueller, Evaluation of the scientific quality of studies concerning genotoxic properties of glyphosate - 2021

14 études du micronoyau in vivo ont été soumises dont une classée confidentielle, non accessible. Ces 14 tests sont négatifs. Sur les 14 tests du micronoyau, 4 études ont été jugées, à raison, non acceptables et ne sont pas prises en compte dans le dossier. Sur les 10 restantes, 4 sont jugées acceptables et 6 sont jugées acceptables avec « restrictions ». En pratique, peu de distinction est faite entre les études « acceptables » et « acceptables avec restriction ». **Nous avons donc cherché à confirmer que ces 10 études sont bel et bien « acceptables », c'est-à-dire qu'elles répondent bien à tous les critères d'acceptabilité énoncés dans la ligne directrice OCDE 474 de 2016, actuellement en vigueur.**

## 3 défauts majeurs ont été révélés

### 1 Le nombre de cellules analysés est insuffisant dans toutes les études

Les études étant relativement anciennes (datant de 1991 à 2015), aucune n'a été menée en suivant la ligne directrice actuellement en vigueur dans laquelle des changements de méthodologie ont été apportés par rapport à la version précédente de 1997. De ce fait, **aucune étude n'analyse le nombre suffisant de cellules par rapport aux recommandations actuelles** : Au lieu de 4000 érythrocytes (type de cellules sanguines produites dans la moelle osseuse étudié dans le test) à analyser, seulement 2000 érythrocytes, et même 1000 pour une étude, ont été étudiés. Or, le nombre de cellules à analyser fait partie des critères permettant de dire si une étude est acceptable ou non selon la ligne directrice : « *Les critères suivants déterminent l'acceptabilité de l'essai : [...] c) Le nombre adéquat de doses et de cellules est analysé.* »

### 2 Dans aucune étude disponible, l'exposition de la moelle osseuse n'a été prouvée

Or, pour pouvoir dire qu'une substance est clairement négative dans le test, il est nécessaire de montrer que la substance étudiée ait bien atteint la moelle osseuse (là où sont les cellules érythrocytes qui vont être analysés) :

*« À condition que tous les critères d'acceptabilité soient remplis, un produit chimique d'essai est considéré comme clairement négatif si, dans toutes les conditions expérimentales étudiées :[...] d) il y a bien eu exposition de la moelle osseuse à la/aux substances chimiques d'essai. »*

Pour aucune étude il n'est donc possible d'affirmer que le test est clairement négatif, comme pourtant stipulé par les autorités. Comme **la preuve de l'exposition de la moelle osseuse n'est apportée dans aucune des 10 études, la question de savoir si le glyphosate a réellement atteint la moelle osseuse se pose.** Il va de soi que si la cible n'est pas atteinte, aucun effet toxique ne peut avoir lieu. De plus aucune étude de toxicocinétique, qui pourrait montrer une exposition de la moelle osseuse n'a été réalisée chez la souris, l'espèce utilisée dans 9/10 tests. Une seule étude aurait montré une exposition de la moelle osseuse. Pas de chance, cette étude est confidentielle et donc inaccessible ! **Le test du micronoyau, pourtant répété 14 fois (en comptant les études non acceptables) n'est peut-être donc pas un test pertinent pour évaluer les effets génotoxiques du glyphosate !** Un des guides EFSA sur la génotoxicité (8) l'énonce très clairement :

*« Un résultat négatif d'une étude in vivo a des limites, voire aucune pertinence s'il n'y a aucune indication dans l'étude que la substance d'essai a atteint le tissu cible et s'il n'y a pas d'autres données, par ex. données toxicocinétiques, sur lesquelles une telle hypothèse pourrait être basée »*

[8] EFSA Journal 2011;9(9):2379 - Scientific opinion on genotoxicity testing strategies applicable to food and feed safety assessment

### 3 Où sont passées les données historiques des laboratoires ?

Les données historiques des laboratoires n'ont pas été fournies du tout pour 6/10 études et partiellement pour 3/10. Pourtant, ces données font parties des critères d'acceptabilité de l'étude selon la ligne directrice N°474 de l'OCDE.



**Au final, aucune étude de l'industrie ne devrait être qualifiée d'acceptable, voire d'acceptable avec restrictions, et donc leur poids face aux études de la littérature devrait être beaucoup plus faible !**

# Conclusion & demandes

Nous avons mis en évidence, avec des exemples concrets, **de nombreuses failles dans le processus de sélection des études universitaires dans le RAR du glyphosate.**

**Rien qu'à la lecture du titre et du résumé, des études pourtant pertinentes sont exclues d'emblée** (études jugées sur leur fiabilité et non leur pertinence, études décrites lors de conférences pourtant reconnues internationalement, études mécanistiques étudiant les effets du glyphosate au niveau moléculaire et cellulaire, études réalisées en dehors de l'UE dans des conditions qui sont jugées sans explication aucune non transférables à l'Europe).

**Une nouvelle coupe est réalisée lors de l'évaluation de la pertinence basée sur l'étude du texte entier.** Là, toutes les études de toxicologie réalisées avec des formulations différentes de celles du produit de référence dont l'autorisation est demandée en Europe sont exclues. Cela concerne des centaines d'études ! Aucune justification et aucun moyen de vérifier cette affirmation n'est apporté, la composition des produits étant confidentielle.

Nous avons également montré que **l'évaluation de la fiabilité était faite de manière totalement non transparente et non équitable** entre les études universitaires et celles de l'industrie. Les conséquences de cette méthode de sélection sont que **92% des études universitaires sont jugées non pertinentes !** Au final, sur les quelques 7000 études retrouvées, seules 30 études, équivalent à 0.4% des études retrouvées sont jugées pertinentes et fiables sans restriction !

**Aucune de ces 30 études n'a pesé dans l'évaluation des critères d'exclusion du règlement 1107/2009** (propriétés CMR et PE) et aucune n'a été considérée comme une étude clé pouvant conduire à la définition d'une dose sûre d'exposition. On peut donc factuellement conclure que **la littérature scientifique publiée sur la toxicité/écotoxicité du glyphosate n'a pas influencé l'opinion des évaluateurs dans le RAR du glyphosate** dans un sens différent de celui des études non publiées dans des revues scientifiques fournies par l'industrie elle-même.

**En parallèle, nous avons montré que la qualité des études de l'industrie, en particulier les études de génotoxicité montrent des failles méthodologiques importantes remettant en cause leur pertinence et leur fiabilité**

## Poids de la preuve

Le dossier du glyphosate a cette particularité que de très nombreuses études de toxicité sont disponibles, avec un mélange d'études négatives et positives. Dans ce cas, aucune étude à elle seule ne peut servir de base pour la classification toxicologique et écotoxicologique du glyphosate.

**L'ensemble des études et résultats trouvés doit être pris en considération, selon « un jugement d'expert ». C'est ce que l'on appelle « le poids de la preuve ».** **Chaque étude a plus ou moins de poids selon sa pertinence et sa fiabilité.** Cette évaluation est donc **très dépendante de l'évaluateur.** D'où l'importance d'avoir une évaluation transparente et équitable de la pertinence et de la fiabilité de l'ensemble des études.

Dans le RAR du glyphosate, tout a été fait pour que :

1/ le minimum d'études de la littérature soit considéré

2/ les études de la littérature soient jugées moins fiables que celles fournies par les industrielles

3/ les défauts des études de l'industrie soient occultés.

## Demands

Avec les éléments retrouvés dans ce rapport, **Générations Futures demande (10) donc aux autorités de revoir leur approche en considérant réellement toutes les études pertinentes de la littérature et en ayant une évaluation de la fiabilité des études transparente et équitable. Aucune décision sur le glyphosate devrait être prise avant cette remise à plat.**

Il est important de rappeler qu'à l'inverse le CIRC n'a examiné que les études publiées dans des revues scientifiques et en a retenu plus de 260 pour fonder son opinion dans sa monographie de 2015 classant le glyphosate comme 'cancérogène probable pour l'homme'.

Enfin, on est en droit de se demander si les failles retrouvées dans le dossier glyphosate ne se retrouvent pas dans tous les dossiers d'évaluation de pesticides ? **Générations Futures demande donc une réforme en profondeur des méthodes d'évaluation des pesticides afin que soit réellement pris en compte la littérature scientifique et que les études de l'industrie soient évaluées de la même façon.**

[9] Monographie 112, téléchargeable à l'adresse : <https://publications.iarc.fr/549>

[10] Voir ici <https://shaketonpolitique.org/interpellations/glyphosate-stop-autorisation/>



# Annexe

Liste de critères de fiabilité utilisés pour évaluer les études universitaires sur la génotoxicité

## Reliability criteria for *in vitro* toxicology studies made by the applicant

Publication: De Almeida et al., 2018.	Criteria met? Y/N/?	Comments
<b>Guideline-specific</b>		
Study in accordance to valid internationally accepted testing guidelines	N	
Study performed according to GLP	N	
Study completely described and conducted following scientifically acceptable standards	?	
<b>Test substance</b>		
Test material (Glyphosate) is sufficiently documented and reported (i.e. purity, source, content, storage conditions)	Y	Purity of 99.5 %. Source: Supelco Analytical USA.
Only glyphosate acid or one of its salts is the tested substance	N	Also glyphosate-based formulations were tested.
AMPA is the tested substance	N	
<b>Study</b>		
Test system clearly and completely described	Y	Whole blood from volunteers, breast cancer cells (MCF7 and MDA-MB-231) and endometrial cancer cells (HEC1A).
Test conditions clearly and completely described	Y	
Metabolic activation system clearly and completely described	N	
Test concentrations in physiologically acceptable range (< 1 mM)	N	For cytotoxicity testing glyphosate concentrations from 0.1 to 500 µg/mL were used. For comet testing only glyphosate concentrations of 500 and 1000 µg/mL were used (> 1 mM).
Cytotoxicity tests reported	Y	
Positive and negative controls	Y	
Complete reporting of effects observed	Y	
Statistical methods described	Y	
Historical negative and positive control data reported	N	
Dose-effect relationship reported	Y	Was studied but not established.
<b>Overall assessment</b>		
Reliable without restrictions		
Reliable with restrictions	Y	
Not reliable		
This publication is considered relevant for the risk assessment of glyphosate but reliable with restrictions because the Comet assay was only conducted at concentrations that are physiologically not feasible in <i>in vivo</i> toxicology studies (> 1mM).		



## Coordonnées

Généralions Futures

179 rue Lafayette

75010 Paris

<https://www.generations-futures.fr/contact/>