

SEPTEMBRE 2023

RÉ-AUTORISATION DU GLYPHOSATE

Les agences européennes ignorent
les alertes de la recherche médicale
française

Génération futures vous explique ce scandale !



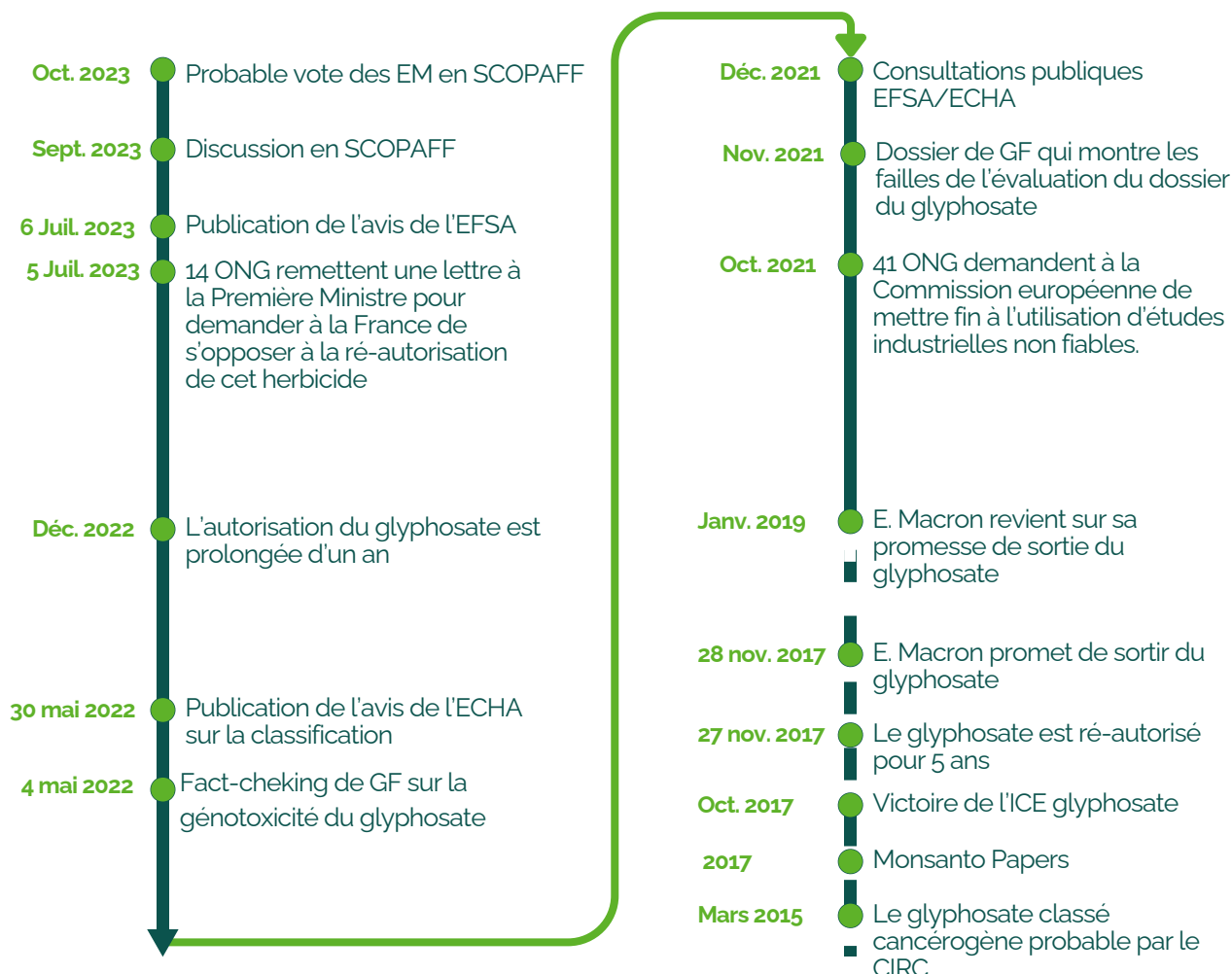
L'efsa prenant en compte la littérature scientifique universitaire dans
le cadre de l'évaluation du glyphosate

CONTEXTE

Le sujet du **glyphosate**, herbicide le plus utilisé au monde, est au cœur de l'actualité depuis des mois puisque **son autorisation expire au sein de l'UE en décembre 2023**. Alors que les effets néfastes du glyphosate ne sont plus à démontrer à l'égard de l'environnement et de la santé des populations, les institutions européennes - sous pression de lobbies agrochimiques et d'États membres réfractaires - veulent accélérer la prise de décision au sujet de sa ré-autorisation. Générations Futures suit le dossier depuis ses débuts et alerte sur les importants biais inhérents à la procédure de ré-homologation du glyphosate. Alors que les **discussions cruciales vont avoir lieu mi-septembre** et qu'un **vote probable au sujet de son renouvellement par les états membres est attendu mi-octobre**, notre association publie un nouveau dossier qui illustre **les énormes différences d'analyse entre la recherche médicale française et les agences européennes** évaluatrices (efsa-echa). Pourtant, c'est uniquement sur la base des évaluations des agences que va se prendre la décision de ré-autoriser ou non le glyphosate et ce alors même que de nombreux effets sanitaires sont pointés du doigt et que d'autres ne sont même pas testés !

CHRONOLOGIE

Nous vous détaillons ci-dessous les étapes clés et différents temps forts dans le dossier du glyphosate depuis 2015 jusqu'à aujourd'hui...



POURQUOI CE RAPPORT ?

S'exprimant le 27 février 2023 au Salon de l'agriculture sur les pesticides et le retrait éventuel de certains pesticides dangereux, Madame **Elisabeth Borne**, Première Ministre, déclarait : « **Notre approche est fondée sur la science et les avis des scientifiques**. C'est la méthode que nous appliquons sur tous les produits. L'autre point cardinal, c'est qu'on ne transige pas avec la santé publique. Personne ici ne veut répéter les erreurs du chlordécone » (Le Monde du 27 février 2023). **Cette déclaration est aujourd'hui de la plus haute importance** alors que les Etats européens vont devoir se prononcer dans quelques semaines **pour ou contre la ré-autorisation du glyphosate**, principal herbicide utilisé en France, en Europe et dans le Monde.

En effet, **la tentation est grande aujourd'hui pour le gouvernement français de suivre l'avis de l'agence européenne de sécurité sanitaire (EFSA)**, qui estime que : « **Il n'y a pas de domaine de préoccupation critique, ni pour l'environnement, ni pour la santé humaine** » et de **voter pour un renouvellement de l'autorisation du glyphosate** lors des prochaines réunions du comité européens chargé de statuer sur cette question, le Scopaff, en arguant suivre l'avis « des scientifiques ».

La science toute la science vraiment ?

Mais cet avis de l'EFSA sur le glyphosate, complété par celui de l'Agence européenne des produits chimiques (ECHA) ou celui des 4 agences nationales ayant rédigé le rapport d'évaluation du glyphosate (RAR), dédouanant eux aussi le glyphosate, **sont-ils vraiment représentatifs de l'avis « des scientifiques » et de l'état de la science sur la question ?**

En effet, le glyphosate est sujet depuis plusieurs années à divergences entre les agences réglementaires et certains instituts de recherches scientifiques.

En France, l'Inserm a publié un rapport d'expertise collective sur les liens entre pesticides et santé en 2013, cette expertise collective ayant été actualisée en 2021, consacrant une partie spécifique au glyphosate et aux formulations d'herbicides en contenant. L'Inserm a également contribué à la consultation publique européenne sur le rapport d'évaluation (RAR) du glyphosate en septembre/novembre 2021. Dans leur expertise et leur commentaire à la consultation publique, l'Inserm affiche pour certains points de toxicité une analyse bien différente de celles des agences réglementaires.

Ainsi, en suivant uniquement les avis des agences réglementaires, **la France aurait elle vraiment une approche « fondée sur la science » permettant de ne pas « transiger avec la santé publique » ?**

Pour répondre à cette question et pour comprendre les divergences, nous avons comparé les évaluations réglementaires menées par l'EFSA, l'ECHA et les 4 agences nationales en charge du RAR à l'expertise collective de l'Inserm sur le glyphosate. En particulier, nous avons cherché à voir comment les études citées par l'Inserm dans son expertise ont été prises en compte par les agences réglementaires.

Nous avons fait ce travail pour plusieurs points de toxicité importants relevés dans l'expertise collective de l'Inserm:

- La génotoxicité et le stress oxydant
- Les effets reprotoxiques et perturbateurs endocriniens.
- La toxicité mitochondriale.
- Les modes d'actions épigénétiques et transgénérationnels.
- Les effets sur le microbiote.
- La neurotoxicité.

Comme l'Inserm le dit dans son analyse, *"le fait de centrer la polémique sur un potentiel effet cancérigène pourrait occulter d'autres mécanismes possibles de toxicité"*; c'est pourquoi nous avons décidé de ne pas aborder la question de la cancérogénicité du glyphosate dans ce rapport.

Pourquoi l'INSERM ?

Créé en 1964, **l'Inserm est un établissement public à caractère scientifique et technologique, placé sous la double tutelle du ministère de la Santé et du ministère de la Recherche**. Il est dédié à la recherche biologique, médicale et à la santé humaine. Sur la scène internationale, il est le partenaire des plus grandes institutions engagées dans les défis et progrès scientifiques de ces domaines. **L'Inserm est le 7e organisme en recherche biomédicale dans le monde** par nombre d'articles originaux publiés en 2022 ! Il s'agit donc d'un organisme scientifique de référence au niveau mondial.

Cette institution scientifique de référence sur les questions sanitaires travaille sur les impacts sanitaires des pesticides depuis de nombreuses années.



Glyphosate : synthèse de notre recherche



INSERM*

VS



EFSA
ECHA*

Génotoxicité et stress oxydant



Prend en compte 18 études universitaires et indique que le glyphosate peut induire un stress oxydant et des dommages génotoxiques pouvant conduire à l'apparition de mutations et de cancers.



Ne retiennent aucune étude universitaire pour leur évaluation et considèrent que le glyphosate induit peut-être un stress oxydant mais n'est pas génotoxique.

Effets reprotoxiques et perturbateurs endocriniens



Prend en compte 21 études universitaires et insiste sur le potentiel perturbateur endocrinien du glyphosate.



Retiennent 1 seule étude universitaire pour leur évaluation mais considèrent que le glyphosate n'a pas d'effet endocrinien.

Toxicité mitochondriale



Observe une toxicité mitochondriale du glyphosate et souligne un lien possible avec des pathologies neurodégénératives.



N'évaluent pas la toxicité mitochondriale.

Prise en compte des effets épigénétiques



Prend en compte 5 études universitaires et observe un mode d'action épigénétique du glyphosate et d'herbicides à base de glyphosate (GBH).



N'évaluent pas les effets épigénétiques

Effets sur le microbiote



Prend en compte 7 études universitaires montrant une dérégulation du microbiote et regrette que ces effets ne soient pas pris en considération dans l'évaluation.



Ne retiennent aucune étude universitaire car les effets sur le microbiote ne font pas actuellement pas partie du cadre de l'évaluation réglementaire des pesticides. .

Neurotoxicité



Prend en compte 9 études universitaires et indique que les GBH ainsi que le glyphosate seul modifient les concentrations de plusieurs neurotransmetteurs dans différentes régions du cerveau chez les rongeurs.



Ne retiennent aucune étude universitaire pour leur évaluation et affirment qu'il n'y a pas suffisamment de preuves d'un effet du glyphosate et des GBH sur les neurotransmetteurs.

Glyphosate : synthèse des commentaires 1/2

INSERM*

VS

EFSA
ECHA*

Génotoxicité

De nombreuses études mettent en évidence des dommages génotoxiques (cassures de l'ADN ou modifications de sa structure).

Il est peu probable que le glyphosate soit génotoxique d'après une approche du poids de l'évidence.

Stress oxydant

De nombreuses études mettent en évidence des dommages génotoxiques. [...] **De tels effets sont cohérents avec l'induction directe ou indirecte d'un stress oxydant par le glyphosate**, observée chez différentes espèces et systèmes cellulaires, parfois à des doses d'exposition compatibles avec celles auxquelles les populations peuvent être confrontées.

Dans l'ensemble, les données in vitro et in vivo suggèrent que le glyphosate peut induire un stress oxydatif. Toutefois, comme le glyphosate est considéré comme non mutagène dans un grand nombre de tests de mutagenicité standards, **ces données mécanistiques supplémentaires ne sont pas considérées comme fournissant des preuves suffisamment concluantes de la génotoxicité**. Par conséquent, elles ont moins de poids dans l'évaluation de la classification du glyphosate.

Reprotoxicité

Une altération des spermatozoïdes est retrouvée dans plusieurs études utilisant différents modèles cellulaires (rats, humains) et in vivo (souris, rats).

Le RAC* a conclu que les études ne fournissaient aucune preuve d'effets néfastes du glyphosate sur la fertilité ou les organes reproducteurs masculins et féminins

*comité d'évaluation des risques de l'ECHA

Effets perturbateurs endocriniens

Notre analyse suggère que les GBH et le glyphosate peuvent présenter des propriétés de perturbation endocrinienne qui ont un impact sur la fonction de reproduction.

L'analyse du poids de l'évidence n'a pas montré de modèle convaincant d'adversité et/ou d'activité endocrinienne.

Glyphosate : synthèse des commentaires 2/2

INSERM*

VS

EFSA
ECHA

Mitotoxicité

Une toxicité mitochondriale peut être observée avec des doses environnementales. Il existe un décalage temporel entre les questionnements fondamentaux de la biologie sur les mécanismes d'action de toxicité, en particulier sur la mitotoxicité, et les outils validés par les agences réglementaires qui pourrait expliquer pour partie certaines controverses, en particulier sur le glyphosate.

Rien

Effets épigénétiques

Un mode d'action épigénétique du glyphosate et des GBH est observé dans plusieurs études dont une pour des valeurs d'exposition inférieures à la NOAEL sur une dose d'exposition courte.

Rien

Effets sur le microbiote

*De nouvelles études publiées depuis 2013, qui demanderont à être confirmées, indiquent également **une dérégulation [...] du microbiote du système digestif chez plusieurs espèces animales (dont l'humain).** De tels mécanismes mériteraient d'être approfondis et davantage pris en considération dans les procédures d'évaluation réglementaires".*

L'étude du microbiote intestinal ne fait actuellement pas partie du cadre européen d'évaluation des pesticides. Ces études ne sont pas prises en compte dans l'évaluation.

Neurotoxicité

*Des études académiques récentes ont montré que les GBH ainsi que le glyphosate seul modifient les concentrations de plusieurs neurotransmetteurs dans diverses régions du cerveau chez les rongeurs. Cela pourrait expliquer les déficits locomoteurs et les comportements dépressifs observés chez les rongeurs exposés au glyphosate ou à ses formulations. **Cela mérite d'être analysé et pris en compte dans le dossier réglementaire.***

Les preuves d'un effet de la substance active glyphosate et des herbicides à base de glyphosate (GBH) sur les neurotransmetteurs sont insuffisantes.

ANALYSE DÉTAILLÉE

Retrouvez dans les pages suivantes la présentation détaillée de notre recherche des différences dans les analyses de l'Inserm et des agences européennes en fonction des effets possibles du glyphosate.

En vert dans les tableaux ci-dessous sont les résumés que nous faisons des différentes analyses. Entre guillemets et en italique, nous citons dans les tableaux ci-dessous des extraits importants issues de l'expertise collective de l'Inserm d'une part et des rapports/avis d'évaluation réglementaire d'autre part afin de mettre en évidence les différences d'approche entre science académique et science réglementaire pour chaque thématique.

GÉNOTOXICITÉ



18 études citées par l'Inserm.

0 considérée comme fiable dans le dossier réglementaire.

Lire aussi sur ce sujet notre rapport "[Le glyphosate est-il génotoxique?](#)"

ANALYSE DES AGENCES RÉGLEMENTAIRES (EFSA / ECHA)

Le test des comètes n'est quasiment pas pris en compte dans l'évaluation réglementaire. Un test des comètes in vivo est manquant comme le regrette l'ECHA. Pour autant, **ce test n'a toujours pas été demandé aux fabricants**

ECHA 2022 (RAC opinion):

*"Le glyphosate semble induire des cassures transitoires des brins d'ADN comme observé dans les tests des comètes in vitro et in vivo ; **cependant, aucun test des comètes in vivo fiable portant sur les organes cibles pertinents, par exemple le foie et les reins n'a été inclus dans le dossier** [...] Il existe également des preuves que le glyphosate peut induire un stress oxydatif dans certaines cellules et certains tissus avec le potentiel d'induire des lésions oxydatives de l'ADN qui peuvent conduire à des mutations si elles ne sont pas réparées. Toutefois, les tests de mutation génétique se sont tous révélés négatifs et la mutagénicité de la moelle osseuse a été jugée négative dans une évaluation du poids de la preuve des tests de micronoyaux par voie orale et i.p. disponibles. **Compte tenu de l'absence d'un test des comètes réalisé conformément à la ligne directrice 489 de l'OCDE dans les tissus concernés, [...] l'importance biologique de ces lésions de l'ADN en ce qui concerne la mutagénicité est équivoque**"*

ANALYSE DE L'INSERM

Dans son analyse, l'Inserm a pris en compte de manière prépondérante les résultats de tests des comètes.

INSERM, expertise collective, 2021:

« Un des tests actuellement très utilisé, notamment dans les études décrites ci-dessous, pour caractériser un effet « cassures de l'ADN » (c'est-à-dire clastogène) induit par un agent génotoxique (ou lors de processus comme l'apoptose ou suicide cellulaire) est le test des comètes »

"Ce test sensible permet d'étudier les effets des substances sur l'ADN de n'importe quel tissu de l'organisme."

GÉNOTOXICITÉ

ANALYSE DES AGENCES RÉGLEMENTAIRES (EFSA / ECHA)

Le lien entre génotoxicité et le stress oxydant est largement sous-estimé

RAR Vol 1 p. 227 :

"En général, les paramètres étudiés tels que le stress oxydatif et/ou les lésions oxydatives de l'ADN et l'induction de protéines impliquées dans la recombinaison de l'ADN ne mesurent pas directement les effets sur les mutations héréditaires ou les événements étroitement associés aux mutations chromosomiques. En particulier, **la stimulation du stress oxydatif n'est pas une indication concluante de mutagénicité**, mais peut indiquer un mécanisme possible de toxicité et d'effets biologiques cellulaires induits".

Les études réalisées sur des organismes non standard ne sont pas prises en compte

ECHA réponse aux commentaires reçus lors de la consultation publique :

"En ce qui concerne l'utilisation de modèles non mammifères, le soumissionnaire du dossier a noté que pour l'évaluation du glyphosate, le règlement sur les produits phytopharmaceutiques et les exigences en matière de données du règlement (CE) 283/2013 s'appliquent, qui décrivent spécifiquement quelles études doivent être menées, et que **celles-ci ne décrivent pas l'utilisation de tests sur les espèces aquatiques pour traiter la génotoxicité**. En outre, le règlement CLP ne fournit actuellement aucune orientation spécifique sur ce point."

En conclusion:

ECHA 2022 (avis du RAC):

"Le RAC ne trouve pas de preuves suffisantes pour soutenir un mode d'action génotoxique pour le glyphosate."

EFSA peer review, 2023:

"**il est peu probable que le glyphosate soit génotoxique d'après une approche du poids de l'évidence**".

ANALYSE DE L'INSERM

Le lien entre la génotoxicité et le stress oxydant mis en évidence dans plusieurs études est mis en avant à de nombreuses reprises dans l'expertise collective

INSERM, expertise collective, 2021:

"De nombreuses études mettent en évidence des dommages génotoxiques (cassures de l'ADN ou modifications de sa structure) [...] **De tels effets sont cohérents avec l'induction directe ou indirecte d'un stress oxydant par le glyphosate**, observée chez différentes espèces et systèmes cellulaires, parfois à des doses d'exposition compatibles avec celles auxquelles les populations peuvent être confrontées."

L'Inserm cite plusieurs études réalisées avec des organismes « non standards » comme les poissons

En conclusion:

INSERM, expertise collective, 2021:

"**De nombreuses études mettent en évidence des dommages génotoxiques (cassures de l'ADN ou modifications de sa structure)**. Ces dommages, s'ils ne sont pas réparés sans erreur par les cellules, peuvent conduire à l'apparition de mutations et déclencher ainsi un processus de cancérogenèse."

STRESS OXYDANT

C'est quoi le stress oxydant ? Le stress oxydant est communément défini comme un déséquilibre entre les systèmes oxydants et les capacités antioxydantes d'un organisme ou d'une cellule.

ANALYSE DES AGENCES RÉGLEMENTAIRES (EFSA / ECHA)

Pour les agences, l'induction d'un stress oxydant par le glyphosate n'est pas certaine et les liens entre le stress oxydant et les autres effets toxiques rapportés dans d'autres études (en particulier la génotoxicité) n'est pas fait ou minimisé.

Plusieurs études portant sur le stress oxydant ont été exclues de la revue de la littérature car jugées non pertinentes pour l'évaluation du risque

RAR Vol 1 p. 227 et ECHA 2022 (Avis du RAC) :

*"En général, on considère que les paramètres étudiés, tels que le stress oxydatif, les lésions oxydatives de l'ADN et/ou l'induction de protéines impliquées dans la recombinaison de l'ADN, ne mesurent pas directement les effets sur les mutations héréditaires ou les événements étroitement associés aux mutations chromosomiques. En particulier, **la stimulation du stress oxydatif n'est pas une indication concluante de mutagenicité**, mais peut indiquer un mécanisme possible de toxicité et d'effets biologiques cellulaires induits."*

ECHA 2022 (avis du RAC):

*"Dans l'ensemble, les données in vitro et in vivo suggèrent que le glyphosate peut induire un stress oxydatif. Toutefois, comme le glyphosate est considéré comme non mutagène dans un grand nombre de tests de mutagenicité standards, **ces données mécanistiques supplémentaires ne sont pas considérées comme fournissant des preuves suffisamment concluantes de la génotoxicité**. Par conséquent, **elles ont moins de poids dans l'évaluation de la classification du glyphosate pour la mutagenicité des cellules germinales**."*

EFSA Peer Review, 2023:

*"Le glyphosate **peut** induire un stress oxydatif, mais l'augmentation du stress oxydatif n'a pas été systématiquement démontrée dans les études disponibles."*

ANALYSE DE L'INSERM

L'Inserm met en évidence de façon très claire l'induction d'un stress oxydant par le glyphosate et fait le lien entre stress oxydant et plusieurs effets toxiques, notamment la génotoxicité et cancérogénicité et également la neurotoxicité

INSERM, expertise collective, 2021:

• GÉNOTOXICITÉ :

*"**L'induction directe ou indirecte d'un stress oxydant potentiellement impliqué dans un processus d'instabilité génétique (et susceptible d'expliquer les observations génotoxiques) a été retrouvée pour différentes espèces et systèmes cellulaires.** Ce résultat est par exemple retrouvé pour les poissons à des doses d'exposition compatibles avec une exposition environnementale"*

Commentaire de l'Inserm à la consultation publique :

"Un effet génotoxique du glyphosate est compatible avec l'induction d'un stress oxydatif, observé chez différentes espèces et dans différents systèmes cellulaires, parfois à des doses d'exposition compatibles avec celles rencontrées dans l'environnement."

• CANCÉROGÉNOCITÉ :

*"De nombreuses études mettent en évidence des dommages génotoxiques (cassures de l'ADN ou modifications de sa structure). **Ces dommages, s'ils ne sont pas réparés sans erreur par les cellules, peuvent conduire à l'apparition de mutations et déclencher ainsi un processus de cancérogenèse. De tels effets sont cohérents avec l'induction directe ou indirecte d'un stress oxydant par le glyphosate**, observée chez différentes espèces et systèmes cellulaires, parfois à des doses d'exposition compatibles avec celles auxquelles les populations peuvent être confrontées"*

• NEUROTOXICITÉ

"Il est largement accepté qu'un stress oxydatif et/ou une perturbation de la physiologie mitochondriale participent au développement de pathologies neurodégénératives"

EFFET REPROTOXIQUE ET PERTURBATEUR ENDOCRINIEN



21 Etudes citées par l'Inserm en 2021 pour l'analyse du potentiel reprotoxique et perturbateur endocrinien du glyphosate.
1 considérée pertinente et fiable dans le dossier réglementaire. 5 jugées pertinentes mais peu fiables. Les autres non pertinentes ou non citée.

ANALYSE DES AGENCES RÉGLEMENTAIRES (EFSA / ECHA)

EFFETS SUR LA REPRODUCTION

EFSA, 2022 (Avis du RAC):

"Un certain nombre d'études publiées étaient également disponibles et portaient sur les effets sur les systèmes reproductifs des hommes et des femmes. **Le RAC a conclu que les études ne fournissaient aucune preuve d'effets néfastes du glyphosate sur la fertilité ou les organes reproducteurs masculins et féminins.**"

EFFET PERTURBATEUR ENDOCRINIEN

L'EFSA conclue sans doute que le glyphosate n'est pas un perturbateur endocrinien

EFSA Peer review, 2023:

" Pour les humains, [...], le jeu de données a été considéré comme complet et un modèle d'adversité à médiation T (Thyroïdienne) ou EAS (œstrogénique, androgénique et stéroïdienne) n'a pas été identifié ". En conclusion, sur la base des informations disponibles et conformément au guide de l'ECHA/EFSA (2018), les critères PE [...] ne sont pas remplis pour la substance active glyphosate.

Pour les mammifères en tant qu'organismes non ciblés, la même conclusion que celle tirée pour les humains a été obtenue.

Par conséquent, l'ensemble des données a été considéré, dans l'ensemble, comme complet pour l'étude de l'acceptabilité de l'activité EATS et de l'activité endocrinienne. **L'analyse du poids de l'évidence n'a pas montré de modèle convaincant d'adversité et/ou d'activité endocrinienne médiée par les 'EATS'.**

ANALYSE DE L'INSERM

EFFETS SUR LA REPRODUCTION

INSERM, expertise collective, 2021:

"Une altération des spermatozoïdes est retrouvée dans plusieurs études utilisant différents modèles cellulaires (rats, humains) et in vivo (souris, rats)" .

EFFET PERTURBATEUR ENDOCRINIEN:

L'INSERM insiste sur le potentiel perturbateur endocrinien du glyphosate. En particulier, l'Inserm décrit en détail un mode d'action oestro-mimétique

INSERM, expertise collective, 2021:

"Le fait de centrer la polémique sur un potentiel effet cancérigène pourrait occulter d'autres mécanismes possibles de toxicité, en particulier un effet de perturbation endocrinienne"

« Si on tient compte de l'ensemble de ces résultats, le glyphosate et les GBH pourraient activer la voie de signalisation du ERα, par le biais de mécanismes n'impliquant pas une liaison au récepteur (œstrogéno-indépendant, ERα dépendant), ce qui serait cohérent avec l'inhibition de l'aromatase qui est aussi observée. Ces effets sont aussi cohérents avec d'éventuelles propriétés de promoteur tumoral. »

"Ainsi, nous avons décrit plus haut que le glyphosate semble présenter des propriétés d'activation œstrogénique sans liaison directe au récepteur ERα"

INSERM, réponse à la consultation publique, 2021:

"L'Inserm a analysé les résultats d'une douzaine d'études universitaires utilisant des modèles de rongeurs pour étudier les effets du glyphosate et des GBH sur la fonction endocrinienne"

EFFET REPROTOXIQUE ET PERTURBATEUR ENDOCRINIEN

ANALYSE DES AGENCES RÉGLEMENTAIRES (EFSA / ECHA)

OBSERVATIONS DE L'INSERM

*Les résultats sont **convergen**ts et suggèrent une interaction des GBH et du glyphosate avec les voies de régulation des hormones sexuelles. Plus précisément, les études montrent que le glyphosate et les GBH inhibent l'aromatase et peuvent activer les voies de signalisation des œstrogènes par des mécanismes qui peuvent ne pas impliquer la liaison aux récepteurs et qui présentent des **relations dose-effet complexes**. Ces changements sont associés à des effets délétères sur la fonction de reproduction : par exemple, l'exposition des rongeurs mâles pendant la période prénatale ou à l'âge adulte est associée à une perturbation de la spermatogenèse et à des anomalies des glandes mammaires, tandis que l'exposition précoce au GBH chez les femelles est associée à des anomalies de l'utérus.*

Notre analyse suggère que les GBH et le glyphosate peuvent présenter des propriétés de perturbation endocrinienne qui ont un impact sur la fonction de reproduction.

La différence entre les conclusions provient de l'inclusion ou non d'études universitaires évaluées par des pairs et réalisées par différents groupes qui ont testé des formulations (considérées comme non pertinentes dans le RAR), et qui reflètent mieux la réalité de l'exposition chez l'homme."

TOXICITÉ MITOCHONDRIALE

C'est quoi une mitochondrie ? les mitochondries sont des organites présents dans chaque cellule de l'organisme. Elles jouent un rôle indispensable dans le fonctionnement cellulaire puisqu'elles permettent la production d'énergie, grâce au processus de respiration cellulaire.



3 Etudes citées par l'Inserm.

0 prise en compte dans le dossier réglementaire

ANALYSE DES AGENCES RÉGLEMENTAIRES (EFSA / ECHA)

Les effets sur les mitochondries ne sont pas étudiés par la science réglementaire

Pour preuve, il n'y a **aucune mention du terme "mitochondria" dans tous les documents guides** utilisés pour l'évaluation réglementaire des substances

Conclusion des agences réglementaires sur la toxicité mitochondriale du glyphosate:

RAR Vol 1, 2021 : 0 mention du terme

"mitochondrie"

RAC opinon, 2022 : 0 mention du terme

"mitochondrie"

EFSA Peer review, juillet 2023 : 0 mention du terme

"mitochondrie"

ANALYSE DE L'INSERM

Pour l'Inserm, la toxicité mitochondriale est associée à de nombreuses pathologies, L'Inserm précise que ce domaine est très étudié par la recherche académique et note qu'il n'y a pas d'étude réglementaire permettant l'évaluation de cet effet, ce qui pourrait expliquer certaines controverses liées au glyphosate

*« La mitotoxicité, ou perturbations de la fonction mitochondriale, conduisant par exemple à une apoptose ou à la génération d'espèces oxygénées réactives (ERO ou ROS), est **associée à de nombreuses pathologies comme événements initiateurs ou contributeurs** »*

*« il est largement accepté qu'un stress oxydatif et/ou une **perturbation de la physiologie mitochondriale participent au développement de pathologies neurodégénératives** »*

*"Différents essais évaluant la mitotoxicité in vitro ou in vivo sont classiquement utilisés par les laboratoires académiques mais **il n'existe pas de systèmes validés par les instances réglementaires**". »*

*" **Il existe un décalage temporel entre les questionnements fondamentaux de la biologie sur les mécanismes d'action de toxicité, en particulier sur la mitotoxicité, et les outils validés par les agences réglementaires qui pourrait expliquer pour partie certaines controverses, en particulier sur le glyphosate.** »*

Observations de L'INSERM sur la toxicité mitochondriale du glyphosate:

*« En résumé, une **toxicité mitochondriale peut être observée avec des doses environnementales** (0,065 mg/l étant une valeur inférieure à la plus forte concentration détectée dans les eaux de surface 0,070 mg/l).*

MODE D'ACTION ÉPIGÉNÉTIQUE ET TRANSGÉNÉRATIONNEL

Qu'est-ce que l'épigénétique ? Le terme épigénétique désigne les processus moléculaires permettant de moduler l'expression des gènes, mais qui ne sont pas fondés sur des changements dans la séquence de l'ADN. Les altérations des modifications épigénétiques sont associées à de nombreuses pathologies (diabète, obésité, retard mental, ...) et ont été particulièrement mises en évidence dans les cancers. Chez l'animal des données expérimentales montrent que certaines modifications épigénétiques peuvent être transmises via la lignée germinale mâle ou femelle sur au moins trois générations ce qui prouve bien une transmission transgénérationnelle.

Les études épigénétiques permettent de déterminer les mécanismes d'action modifiant de manière réversible, transmissible et adaptative, l'expression des gènes sans en changer la séquence nucléotidique (c'est-à-dire celle de l'ADN). Ce type de modification par exemple au niveau d'un promoteur de gènes, peut conduire à son extinction ou à l'inverse à son expression. **Bien que grandement débattue, la possibilité d'une transmission au travers des générations de ce type de modifications, est de plus en plus acceptée.**

Sources : Centre Léon Bérard et l'INSERM



5 études citées par l'Inserm.

0 prise en compte dans le dossier réglementaire.

ANALYSE DES AGENCES RÉGLEMENTAIRES (EFSA / ECHA)

Les effets épigénétiques ne sont pas étudiés et leur impact est sous-estimé par les agences réglementaires car ils sont de nature réversible.

RAR Vol 1, 2021 :

2 mentions uniquement du terme "epigenetic"

"Les altérations de la méthylation de l'ADN ne sont pas nécessairement révélatrices de la génotoxicité, en plus de la nature généralement réversible des modifications épigénétiques."

EFSA Peer review, juillet 2023 :

0 mention du terme "epigenetic"

ANALYSE DE L'INSERM

L'INSERM dédit un chapitre entier aux effets épigénétiques du glyphosate en décrivant 5 études observant un mode d'action épigénétique du glyphosate

INSERM, expertise collective, 2021

« En résumé, un mode d'action épigénétique du glyphosate et des GBH est observé dans plusieurs études dont une pour des valeurs d'exposition inférieures à la NOEL sur une dose d'exposition courte »

EFFETS SUR LE MICROBIOTE

Le microbiote ? Notre tube digestif abrite pas moins de 1013 micro-organismes, soit autant que le nombre de cellules qui constituent notre corps. Cet ensemble de bactéries, virus, parasites et champignons non pathogènes constitue notre microbiote intestinal (ou flore intestinale). Son rôle est de mieux en mieux connu et les chercheurs tentent aujourd'hui de comprendre les liens entre ses déséquilibres et certaines pathologies, en particulier parmi les maladies auto-immunes et inflammatoires (source INSERM).



7 études citées par l'Inserm.

0 prise en compte dans le dossier réglementaire.

ANALYSE DES AGENCES RÉGLEMENTAIRES (EFSA / ECHA)

Les effets sur le microbiote ne sont pas étudiés par les agences réglementaires car il n'existe pas encore de méthodologie pour mener cette évaluation. L'EFSA reconnaît toutefois qu'il est nécessaire de mieux étudier ces effets. Même sans avoir été évalués, l'EFSA arrive de manière surprenante à conclure que les effets sur le microbiote n'ont pas d'impact sur les résultats de l'évaluation du risque.

RAR Vol 1, 2021:

"L'étude du microbiote intestinal ne fait actuellement pas partie du cadre européen d'évaluation des pesticides. Ces études ne sont pas prises en compte dans l'évaluation."

ECHA, 2022 (avis du RAC):

zéro mention des effets sur le microbiote

EFSA Peer review, 2023:

"Actuellement, il n'existe pas de lignes directrices internationalement reconnues pour l'évaluation des risques liés au microbiome dans le domaine des pesticides. Des recherches supplémentaires dans le domaine du microbiome sont nécessaires pour comprendre sa pertinence pour l'évaluation des risques et pour développer des stratégies et des méthodologies spécifiques en conséquence" Plusieurs études publiées ont examiné les effets potentiels du glyphosate sur le microbiome intestinal de l'homme et de l'animal et les effets possibles sur la santé qui en découlent. Dans l'état actuel des connaissances, étant donné qu'il n'existe pas encore d'orientations réglementaires normalisées et/ou de critères harmonisés établis pour l'évaluation du microbiome, **aucune conclusion définitive ne peut être tirée de ces études.** Toutefois, l'ensemble des données disponibles sur la toxicité pour les mammifères soutient une évaluation suffisamment protectrice pour tout impact sanitaire éventuellement médié par le microbiome sur les humains, le bétail et les animaux de compagnie. De manière cohérente, **les conclusions précédentes sur l'absence d'impact du glyphosate sur le microbiome intestinal et la santé des animaux (EFSA, 2018a) restent valables."**

ANALYSE DE L'INSERM

L'INSERM dédit un chapitre entier aux effets du glyphosate sur le microbiote en décrivant 7 études relatant d'impact sur le microbiote. De plus, l'INSERM fait le lien entre dérégulation du microbiote et d'autres pathologies. L'INSERM recommande de prendre en compte ces effets dans les évaluations réglementaires.

INSERM, expertise collective, 2021

"De nouvelles études publiées depuis 2013, qui demanderont à être confirmées, indiquent également une dérégulation [...] du microbiote du système digestif chez plusieurs espèces animales (dont l'humain), cible logique du glyphosate puisque certaines bactéries expriment l'enzyme ciblée chez les plantes. De tels mécanismes mériteraient d'être approfondis et davantage pris en considération dans les procédures d'évaluation réglementaires".

"Par ailleurs, de nombreuses pathologies des vertébrés dont l'être humain, sont associées à des modifications du microbiote, et on sait que certaines bactéries expriment l'EPSPS, qui est l'enzyme touchée par le glyphosate dans son mode d'action en tant qu'herbicide".

"Le lien entre dysbiose du microbiote intestinal et de nombreuses pathologies incluant le cancer et les maladies psychiatriques devraient inciter à tester plus en détail l'effet du glyphosate sur les populations microbiennes."

EFFETS SUR LE MICROBIOTE

ANALYSE DES AGENCES RÉGLEMENTAIRES (EFSA / ECHA)

Pesticide peer review TC 80 et 82 (réunion d'experts de l'EFSA)

"Il est reconnu qu'en raison de l'absence de lignes directrices et de critères validés pour évaluer l'impact des modifications du microbiome intestinal sur la santé humaine, la pertinence des études connexes et la fiabilité des résultats peuvent ne pas être concluantes d'un point de vue réglementaire. Il convient toutefois de noter que les recherches en cours sur le microbiome intestinal devraient jouer un rôle important dans la science réglementaire à l'avenir, avec des implications potentielles pour l'évaluation des risques et les modèles prédictifs de risque.

*Il a été reconnu qu'aucun critère réglementaire ne pouvait être dérivé des études sur le microbiome identifiées pour l'évaluation actuelle du glyphosate, et qu'**aucun lien connu n'est possible entre les effets potentiels sur le microbiome et les objectifs de protection des organismes non ciblés.**"*

ANALYSE DE L'INSERM

NEUROTOXICITÉ



9 études citées par l'Inserm.

0 prise en compte dans le dossier réglementaire : soit jugées non pertinentes pour l'évaluation réglementaire, soit ont été exclues de la revue de la littérature dès lecture du résumé, soit sont carrément absente du dossier.

ANALYSE DES AGENCES RÉGLEMENTAIRES (EFSA / ECHA)

L'EFSA conclut qu'il n'y a pas assez de preuves pour dire que le glyphosate a un impact sur les neurotransmetteurs :

EFSA Peer review, 2023

"Les preuves d'un effet de la substance active glyphosate et des herbicides à base de glyphosate (GBH) sur les neurotransmetteurs sont insuffisantes".

ANALYSE DE L'INSERM

L'INSERM indique plusieurs études rapportant des « **altérations de concentration de plusieurs neurotransmetteurs** » chez les rongeurs « **compatibles avec des altérations comportementales** » induites par des produits à base de glyphosate.

L'institut fait le lien entre les observations faites sur la neurotoxicité et des mécanismes d'actions rapportés comme le stress oxydant, la toxicité mitochondriale et l'altération du microbiote.

INSERM, réponse à la consultation publique, 2021:
"Des études académiques récentes ont montré que les GBH ainsi que **le glyphosate seul modifient les concentrations de plusieurs neurotransmetteurs dans diverses régions du cerveau chez les rongeurs**. Cela pourrait expliquer les déficits locomoteurs et les comportements dépressifs observés chez les rongeurs exposés au glyphosate ou à ses formulations. **Cela mérite d'être analysé et pris en compte dans le RAR**. En outre, les résultats obtenus à l'aide de modèles non standard, tels que ceux utilisés pour les poissons, **méritent également d'être pris en considération**"

INSERM, expertise collective, 2021

'« il est largement accepté qu'un stress oxydatif et/ou une perturbation de la physiologie mitochondriale participent au développement de pathologies neurodégénérative »

« À propos des mécanismes inducteurs d'effets neurotoxiques, la propriété chélatrice de métaux du glyphosate a très peu été étudiée et pourrait contribuer à la neurotoxicité observée avec différents modèles expérimentaux"

CONCLUSIONS ET DEMANDES

En conclusion, notre analyse apporte des **éléments de réponses permettant d'expliquer les différences de conclusions entre les agences réglementaires et les chercheurs académiques sur la toxicité du glyphosate**. Notre analyse montre clairement que **les Agences ont complètement ignoré l'évaluation de certains effets clés** du glyphosate (ex : effets sur le microbiote) **et ne prennent pas en compte dans l'évaluation du poids de la preuve scientifique, de manière quasi systématique, des études universitaires pourtant solides** puisque prises en compte par l'INSERM. En conséquence les conclusions des agences se retrouvent en contradiction avec les observations de l'INSERM sur certains aspects de la toxicité du glyphosate.

Il s'agit là d'un **véritable scandale de santé publique auquel la France doit absolument répondre en votant contre la ré-autorisation du glyphosate** en Europe lors des prochains comité Scopaff durant lesquels la demande de ré-autorisation sera soumise au vote des états membres de l'UE.

ANNEXES BIBLIOGRAPHIQUES

Nous indiquons ici la liste des études citées par l'Inserm dans l'expertise collective de 2021 et nous indiquons comment ces études ont été prise en compte dans le dossier réglementaire.

POTENTIEL REPROTOXIQUE ET PERTURBATEUR ENDOCRINIEN

21 Etudes citées par l'Inserm en 2021 pour l'analyse du potentiel reprotoxique et perturbateur endocrinien du glyphosate.

1 considérée pertinente et fiable dans le dossier réglementaire. 5 jugées pertinentes mais peu fiables. Les autres non pertinentes ou non citées.

Cai W, Ji Y, Song X, et al. Effects of glyphosate exposure on sperm concentration in rodents: A systematic review and meta-analysis. *Environ Toxicol Pharmacol* 2017 ; 55 : 148-55. **-> Etude non citée dans le dossier réglementaire**

Owagboriaye FO, Dedeké GA, Ademolu KO, et al. Reproductive toxicity of Roundup herbicide exposure in male albino rat. *Exp Toxicol Pathol* 2017 ; 69 : 461-8. **-> étude jugée non pertinente pour l'évaluation du potentiel perturbateur endocrinien dans le dossier réglementaire et peu fiable:**

"Not relevant for the assessment of ED effects, but relevant for the general literature review"

"The study is considered as supplementary data only. The study is carried out with a formulation of glyphosate, thus effects caused by co-formulants cannot be excluded. The study is reliable with restrictions because of the following reasons: the test substance is not sufficiently characterised (particularly, purity and batch not specified), small group sizes of animals used, strain of animals not specified, no details on food, clinical signs and body weight not specified, no historical control data and positive control missing."

Dallegrave E, Mantese FD, Oliveira RT, et al. Pre- and postnatal toxicity of the commercial glyphosate formulation in Wistar rats. *Arch Toxicol* 2007 ; 81 : 665-73. **-> Etude non citée dans le dossier réglementaire**

De Liz Oliveira Cavalli VL, Cattani D, Heinz Rieg CE, et al. Roundup disrupts male reproductive functions by triggering calcium-mediated cell death in rat testis and Sertoli cells. *Free Radic Biol Med* 2013 ; 65 : 335-46 **-> Etude jugée non pertinente dans le dossier réglementaire:**

"Not relevant by full text: Formulation tested in vitro was Roundup Original, 360 g/L a.e., Brazil. As this formulation differs in composition and co formulants to the representative formulation MON 52276, the article is not considered relevant to the EU renewal."

Pham TH, Derian L, Kervarrec C, et al. Perinatal exposure to glyphosate and a glyphosate-based herbicide affect spermatogenesis in mice. *Toxicol Sci* 2019 ; 169 : 260-71. **-> étude jugée pertinente dans le dossier réglementaire mais peu fiable:**

"The study is reliable with restrictions because of the following reasons: small group size, limited description of the study conditions and the results. Thus, findings in this study are not given appropriate weight."

The study is relevant for risk assessment as it informs on endpoints relevant to reproductive and endocrine effects. The study is however reliable with restrictions because of the following reasons: small group size, limited description of the study conditions and the results"

Jiang X, Zhang N, Yin L, et al. A commercial Roundup formulation induced male germ cell apoptosis by promoting the expression of XAF1 in adult mice. *Toxicol Lett* 2018 ; 296 : 163-72. **-> Etude jugée non pertinente dans le dossier réglementaire:**

"Not relevant by full text: In this study, a Roundup formulation containing polyethoxylated tallow amine (POEA) was administered via gavage to adult male mice."

Anifandis G, Katsanaki K, Lagodonti G, et al. The effect of glyphosate on human sperm motility and sperm DNA fragmentation. *Int J Environ Res Public Health* 2018a ; 15 : 1117 **-> Etude non citée dans le dossier réglementaire**

Anifandis G, Amiridis G, Dafopoulos K, et al. The in vitro impact of the herbicide Roundup on human sperm motility and sperm mitochondria. *Toxics* 2018b ; 6 : 2 **-> Etude jugée non pertinente dans le dossier réglementaire**

"Not relevant by full text The test substance was a formulation and effects caused by co-formulants cannot be excluded. In addition, the test substance was not characterized. Also, the relevance of direct exposure for the in vivo situation cannot be established. The study is not considered further for the endpoint of reproductive toxicity"

Altamirano GA, Delconte MB, Gomez AL, et al. Postnatal exposure to a glyphosate-based herbicide modifies mammary gland growth and development in Wistar male rats. Food Chem Toxicol 2018 ; 118 : 111-8. **-> Etude jugée non pertinente dans le dossier réglementaire**

« Not relevant by full text: The test substance was a formulation and effects caused by co-formulants cannot be excluded. The study is not considered further for the endpoint of reproductive toxicity. Furthermore, it could be noted that effects on mammary gland were not reported in the standard reproductive toxicity studies.»

Gomez AL, Altamirano GA, Leturia J, et al. Male mammary gland development and methylation status of estrogen receptor alpha in Wistar rats are modified by the developmental exposure to a glyphosate-based herbicide. Mol Cell Endocrinol 2019 ; 481 : 14-25. **-> Etude jugée non pertinente dans le dossier réglementaire**

"Not relevant: The study is considered of limited value since the test substance was a formulation and effects caused by co-formulants cannot be excluded. Moreover, only two doses were tested without any dose response"

Romano MA, Romano RM, Santos LD, et al. Glyphosate impairs male offspring reproductive development by disrupting gonadotropin expression. Arch Toxicol 2012 ; 86 : 663-73. **-> Etude jugée non pertinente dans le dossier réglementaire**

"Not relevant by full text: The test material was a glyphosate based formulation Roundup Transorb which is not the EU representative formulation MON 52276, therefore, the article is not relevant. The study is not considered further for the endpoint of reproductive toxicity. It could also be noted that effects on offspring reproductive toxicity were not reported in standard reproductive toxicity studies using much higher dose levels."

Thongprakaisang S, Thiantanawat A, Rangkadilok N, et al. Glyphosate induces human breast cancer cells growth via estrogen receptors. Food Chem Toxicol 2013 ; 59 : 129-36. **-> étude jugée pertinente dans le dossier réglementaire mais peu fiable**

"This publication is considered relevant for the risk assessment of glyphosate but reliable with restrictions because the test results are not corroborated by in vivo regulatory ED toxicology studies such as the uterotrophic assay and the female pubertal assay. The fact that effects were observed in the study by Thongprakaisang et al. 2013 at concentrations as low as 10-12 M is indeed surprising and does not appear to be in line with the other glyphosate studies. Therefore, the study is concluded to be reliable with restrictions."

Sritana N, Suriyo T, Kanitwithayanun J, et al. Glyphosate induces growth of estrogen receptor alpha positive cholangiocarcinoma cells via non-genomic estrogen receptor/ ERK1/2 signaling pathway. Food Chem Toxicol 2018 ; 118 : 595-607. **-> étude jugée pertinente dans le dossier réglementaire mais peu fiable**

"The study is considered as reliable with restrictions by the RMS. No specific information on the glyphosate used in this study is given (no batch, CAS no.). Furthermore, no GLP status was indicated, test substances were not sufficiently characterized and no historical control data were given"

Stur E, Aristizabal-Pachon AF, Peronni KC, et al. Glyphosate-based herbicides at low doses affect canonical pathways in estrogen positive and negative breast cancer cell lines. PLoS One 2019 ; 14 : e0219610. **-> Etude jugée non pertinente dans le dossier réglementaire**

« Not relevant by full text: This publication is considered not relevant for the risk assessment of glyphosate as the concentration of AMPA used (10 mM) is beyond the physiologically acceptable range (>1 mM). Evaluation of a glyphosate based herbicide in in vitro systems is not relevant to the risk assessment of glyphosate due to the effects of surfactants on cells. In addition, Roundup Original commercialized in Brazil is not the EU representative formulation for the glyphosate EU renewal. Furthermore, in the absence of a concurrent control for each of the component of the formulation, it is not possible to conclude whether the observed effects claimed to be secondary to exposure to glyphosate are due to glyphosate exposure or to one of the other components."

Mesnage R, Phedonos A, Biserni M, et al. Evaluation of estrogen receptor alpha activation by glyphosate-based herbicide constituents. Food Chem Toxicol 2017 ; 108 : 30-42. **-> étude jugée pertinente dans le dossier et fiable**

"The study is concluded to be reliable (Klimisch Score 1). While the study does show that glyphosate activates the ERα, the effects only occurred at high dose concentrations which are not realistic for in vivo situations"

Li Q, Lambrechts MJ, Zhang Q, et al. Glyphosate and AMPA inhibit cancer cell growth through inhibiting intracellular glycine synthesis. Drug Des Devel Ther 2013 ; 7 : 635-43. **-> Etude jugée non pertinente dans le dossier réglementaire**

"This paper described the therapeutic applications of glyphosate and AMPA at very high in vitro doses to cancer cells. This is deemed not relevant to the glyphosate renewal"

Parajuli RK, Zhang Q, Liu S, et al. Aminomethylphosphonic acid and methoxyacetic acid induce apoptosis in prostate cancer cells. *Int J Mol Sci* 2015 ; 16 : 11750 -> **Etude jugée non pertinente dans le dossier réglementaire**
"In this study the therapeutic use of AMPA was evaluated rather than glyphosate. Therefore it is not relevant to the renewal"

Guerrero Schimpf M, Milesi MM, Luque EH, et al. Glyphosate-based herbicide enhances the uterine sensitivity to estradiol in rats. *J Endocrinol* 2018 ; 239 : 197 -> **Etude jugée non pertinente dans le dossier réglementaire**
"not relevant The test substance was a formulation and effects caused by co-formulants cannot be excluded. The study is not considered further for the endpoint of reproductive toxicity"

Guerrero Schimpf M, Milesi MM, Ingaramo PI, et al. Neonatal exposure to a glyphosate based herbicide alters the development of the rat uterus. *Toxicology* 2017 ; 376 : 2-14 -> **Etude jugée non pertinente dans le dossier réglementaire**
"not relevant The test substance was a formulation and effects caused by co-formulants cannot be excluded. The study is not considered further for the endpoint of reproductive toxicity. It could be noted that effects on uterus were not reported in standard reproductive toxicity studies in the rat."

Manservigi F, Lesseur C, Panzacchi S, et al. The Ramazzini Institute 13-week pilot study glyphosate-based herbicides administered at human-equivalent dose to Sprague Dawley rats: effects on development and endocrine system. *Environ Health* 2019 ; 18 : 15. -> **étude jugée pertinente dans le dossier réglementaire mais peu fiable**
"In the open literature, a delay in male sexual development (increased anogenital distance) was observed in male Sprague-Dawley rats on PND 4 following administration to glyphosate diluted in drinking water at 1.75 mg/kg. (Manservigi et al., 2019). However, this study was reliable with restrictions (low number of test animals and uncertainties with regard to timing of blood sample collection), thus findings in this study are not given appropriate weight "
The study is relevant for risk assessment as it informs on endpoints relevant to reproductive and endocrine effects. The study is however reliable with restrictions because of the following reasons: only one (low) dose tested; small group sizes; blood sampling was done only once (at the end of life) and the timing (9 AM to 3 PM) of sampling could not rule out circadian-dependent modulation of circulating hormones"

Pham TH, Derian L, Kervarrec C, et al. Perinatal exposure to glyphosate and a glyphosate-based herbicide affect spermatogenesis in mice. *Toxicol Sci* 2019 ; 169 : 260-71 -> **étude jugée pertinente dans le dossier réglementaire mais peu fiable**
« In the study by Pham et al. (2019), sperm-depleted seminiferous tubuli were reported in 35 days old Swiss mice exposed to 5 mg glyphosate/kg bw/day in drinking water from embryonic day 0.5 to 20 days post-partum. No similar effect was observed in the same study in mice sacrificed at later time points. Further, no dose response was observed since the effect was only seen in the mid-dose group. The study is reliable with restrictions because of the following reasons: small group size, limited description of the study conditions and the results. Thus, findings in this study are not given appropriate weight.
The study is relevant for risk assessment as it informs on endpoints relevant to reproductive and endocrine effects. The study is however reliable with restrictions because of the following reasons: small group size, limited description of the study conditions and the results".

TOXICITÉ MITOCHONDRIALE.

3 Etudes citées par l'Inserm sur la toxicité mitochondriale. 0 prise en compte dans le dossier réglementaire.

Pereira AG, Jaramillo ML, Remor AP, et al. Low-concentration exposure to glyphosate-based herbicide modulates the complexes of the mitochondrial respiratory chain and induces mitochondrial hyperpolarization in the Danio rerio brain. Chemosphere 2018 ; 209 : 353-62. Bailey et coll., 2018 -> **étude exclue de la revue de la littérature du dossier réglementaire dès lecture du résumé**
« Cellular and mechanistic observations that are not considered relevant to EU level Ecotox risk assessment.»

Lopes FM, Sandrini JZ, Souza MM. Toxicity induced by glyphosate and glyphosate based herbicides in the zebrafish hepatocyte cell line (ZF-L). Ecotoxicol Environ Saf 2018 ; 162 : 201-7. -> **Etude pas prise en compte par le demandeur. Les RMS ont demandé une analyse de la pertinence et fiabilité de cette étude.**

Bailey DC, Todt CE, Burchfield SL, et al. Chronic exposure to a glyphosate-containing pesticide leads to mitochondrial dysfunction and increased reactive oxygen species production in Caenorhabditis elegans. Environ Toxicol Pharmacol 2018 ; 57 : 46-52. -> Etude non citée dans le dossier réglementaire

D'autres études sur la toxicité mitochondriale (non citées par l'Inserm) ont été exclues de la revue de la littérature dès lecture des résumés :

Gomes Marcelo Pedrosa; Juneau Philippe, 2016. Oxidative stress in duckweed (Lemna minor L.) induced by glyphosate: Is the mitochondrial electron transport chain a target of this herbicide?

ACTION ÉPIGÉNÉTIQUE ET TRANSGÉNÉRATIONNEL.

5 études citées par l'Inserm concernant le mode d'action épigénétique et transgénérationnel. 0 prise en compte dans le dossier réglementaire.

Milesi MM, Lorenz V, Pacini G, et al. Perinatal exposure to a glyphosate-based herbicide impairs female reproductive outcomes and induces second-generation adverse effects in Wistar rats. Arch Toxicol 2018 ; 92 : 2629-43. -> **étude jugée non fiable dans le dossier réglementaire**

"The study is considered as supplementary data only. The study is carried out with a formulation of glyphosate, thus effects caused by co-formulants cannot be excluded. The study is not reliable due to uncertainties with regard to statistical analyses. Furthermore, the test substance is not sufficiently characterised (particularly, purity and batch not specified), small group sizes of animals used, inbred strain of animals used, no details on food, clinical observations not presented, no historical control data and positive control missing. It could also be noted that the rats were not exposed during the whole period of organogenesis since exposure started at GD 9 instead of GD 5 as recommended in the OECD TG 414 »

Lorenz V, Milesi MM, Schimpf MG, et al. Epigenetic disruption of estrogen receptor alpha is induced by a glyphosate-based herbicide in the preimplantation uterus of rats. Mol Cell Endocrinol 2019 ; 480 : 133-41. -> **étude jugée non pertinente dans le dossier réglementaire**

"Not relevant by full text: Formulation tested (MAGNUM SUPER II, 66.2% potassium salt, 54% w/v a.e.) is not the EU representative formulation, therefore, the article is not relevant to the glyphosate EU renewal."

Kubsad D, Nilsson EE, King SE, et al. Assessment of glyphosate induced epigenetic transgenerational inheritance of pathologies and sperm epimutations: generational toxicology. Sci Rep 2019 ; 9 : 6372. -> **étude jugée non pertinente et non prise en compte dans le dossier réglementaire et jugée non pertinente pour l'évaluation du potentiel perturbateur endocrinien**

"The fact that the dose was given intraperitoneally is not in itself a reason for nonrelevance. However, the test substance was not sufficiently characterized. In addition, only one dose was tested. Taking into account that the "pathologies" referred to in F2 and F3 were not seen in the F2 generations of the standard OECD studies in section B 6.8.1, the relevance of this information is questioned. The study is not considered further for the endpoint of reproductive toxicity"

"Not relevant for the assessment of ED effects: This publication is considered not relevant for the risk assessment of glyphosate with relation to ED because of the use of an inappropriate route of administration (intraperitoneal injection)."

Ben Maamar M, Beck D, Nilsson EE, et al. Epigenome-wide association study for glyphosate induced transgenerational sperm DNA methylation and histone retention epigenetic biomarkers for disease. Epigenetics 2020 ; 1-18. -> **étude non citée dans le dossier réglementaire**

Kwiatkowska M, Reszka E, Wozniak K, et al. DNA damage and methylation induced by glyphosate in human peripheral blood mononuclear cells (in vitro study). Food Chem Toxicol 2017 ; 105 : 93-8 -> **étude citée dans le dossier réglementaire mais jugée peu pertinente**

The toxicological relevance of the results reported by Kwiatkowska et al. (2017, B.6.4.4.8, CA 5.4/008) in regard to classification purposes for germ cell mutagenicity remains unclear, especially as global methylation was reported to be decreased whereas methylation of specific DNA regions was increased

7 études citées par l'Inserm pour les effets sur le microbiote. 0 prise en compte dans le dossier réglementaire.

Shehata AA, Schrödl W, Aldin AA, et al. The effect of glyphosate on potential pathogens and beneficial members of poultry microbiota in vitro. Curr Microbiol 2013 ; 66 : 350-8 -> **Etude non citée dans le dossier réglementaire**

Ackermann W, Coenen M, Schrödl W, et al. The influence of glyphosate on the microbiota and production of botulinum neurotoxin during ruminal fermentation. Curr Microbiol 2015 ; 70 : 374-82. -> **Etude non citée dans le dossier réglementaire**

Lozano VL, Defarge N, Rocque L-M, et al. Sex-dependent impact of Roundup on the rat gut microbiome. Toxicol Rep 2018 ; 5 : 96-107 -> **étude citée mais non prise en compte dans le dossier réglementaire**

Mao Q, Manservigi F, Panzacchi S, et al. The Ramazzini Institute 13-week pilot study on glyphosate and Roundup administered at human-equivalent dose to Sprague Dawley rats: effects on the microbiome. Environ Health 2018 ; 17 : 50 -> étude citée mais non prise en compte dans le dossier réglementaire
Ait Bali Y, Ba-M'hamed S, Elhida N, et al. Glyphosate based- herbicide exposure affects gut microbiota, anxiety and depression-like behaviors in mice. Neurotoxicol Teratol 2018 ; 67 : 44-9. -> **étude citée mais non prise en compte dans le dossier réglementaire**

Ait Bali Y, Ba-M'hamed S, Bennis M. Behavioral and immunohistochemical study of the effects of subchronic and chronic exposure to glyphosate in mice. Front Behav Neurosci 2017 ; 11 : 146. -> **Etude non citée dans le dossier réglementaire**

Motta EVS, Raymann K, Moran NA. Glyphosate perturbs the gut microbiota of honey bees. Proc Natl Acad Sci USA 2018 ; 115 : 10305 -> **étude jugée non fiable dans le dossier réglementaire**

"Several experiments were conducted in the study to show that exposure of adult bees might impact the gut microbiome leading to a greater susceptibility to pathogen infections. On this aspect, the study is not directly relevant for the risk assessment but still relevant for the investigation of "other types of effects" not currently covered by the risk assessment scheme. It is considered by RMS as "additional data". However, based on a number of shortcomings in each experiment (e.g. very small sample sizes, unknown rearing and experimental conditions, influence of hive, individual and age on gut microbiome, lack of confirmation of the levels of actual glyphosate exposure per bee, bees diets had no source of amino acids, injection of a pathogen at unjustified levels, etc.), the study is considered unreliable."

9 études citées par l'Inserm sur la neurotoxicité.

0 prise en compte dans le dossier réglementaire : soit jugées non pertinentes pour l'évaluation réglementaire, soit ont été exclues de la revue de la littérature dès lecture du résumé, soit sont carrément absente du dossier.

Hernandez-Plata et al., 2015 : **This publication is considered not relevant** because of the use of intraperitoneal injection which is an inappropriate route of exposure for the occupational and food risk assessment of glyphosate.

Cattani et al., 2017: **Not relevant for the assessment** of ED effects: Formulation tested (Roundup Original, Brazil, 360 g/L glyphosate), not- representative for the renewal

Gallegos et al., 2018 : **Not relevant** by full text: The formulation tested (Glifloglex) is not the EU representative formulation, therefore, the article is not relevant to the glyphosate EU renewal. Furthermore, in the absence of a concurrent control for each of the component of the formulation, it is not possible to conclude whether the observed effects claimed to be secondary to exposure to glyphosate are due to glyphosate exposure or to one of the other components

Martinez et al. 2018 : did observe an effect of glyphosate on neurotransmitter levels in rat brain regions after oral dosing by gavage at 35, 75, 150, 800 mg/kg bw/day for 6 days. However, the study was a non-guideline in vivo study with no concurrent positive control and no positive and negative historical controls included and it is therefore difficult to interpret the biological relevance of the observed changes.

Yu et al., 2018 : **non pertinente**

Ait Bali et al., 2017: **pas citée**

Ait Bali et al., 2018: The neurobehavioral part of **the study is considered unreliable** by the RMS considering the large number of deviations from OECD 424 and the fact that the study was not conducted according to GLP. Since investigation of the gut microbiota is currently not part of the European assessment framework for pesticides, it is hard to assess the relevance of the findings. The RMS notes that there is an absence of a clear conceptual link between the effects on the mice gut microbiota and the neurobehavioral functions. On the aspect of effects on the gut microbiome, the study is not directly relevant for the risk assessment

Pereira et coll, 2018 : **Exclue de la revue de la littérature après lecture de l'abstract** : Cellular and mechanistic observations that are not considered relevant to EU level Ecotox risk assessment.

Bridi : **non incluse** dans le RAR. Les RMS ont demandé à l'applicant d'en faire un résumé



Générations Futures
179 rue Lafayette
75010 Paris
www.generations-futures.fr