

Sainte-Foy, 25 avril 2006

Monsieur Guy Lévesque M.A., M.Sc.

Santé et environnement

Direction de la santé publique

Agence de la santé et des services sociaux de la Mauricie et du Centre-du-Québec

550, Bonaventure

Trois-Rivières G9A 2B5

**Objet : Article de Ho et Commins concernant l'innocuité du glyphosate**

Monsieur

Tel que demandé, nous vous transmettons nos commentaires sur l'article du Docteur Mae-Wan Ho et du Professeur Joe Cummins. Nous avons porté une attention particulière à cet article qui soutient que de nouveaux résultats de recherche soulèvent des inquiétudes sérieuses quant à la sécurité liée à l'emploi du « Roundup<sup>MD</sup> » dont la matière active est le glyphosate. De plus, nous avons évalué les différents articles cités par les auteurs.

En introduction, les auteurs indiquent que «le pire réside dans le fait que la formulation commerciale la plus commune de cet herbicide est bien plus toxique que la matière active elle-même». L'hypothèse voulant que la présence d'un agent tensio-actif anionique dans le produit commercial pourrait être responsable des effets toxiques observés lors de l'ingestion volontaire du produit a déjà été soulevée dans la littérature scientifique. Cet agent, le polyoxyéthylène amine (POEA) est un dérivé de gras animal et fait partie des surfactants anioniques qu'on peut fréquemment retrouver dans des détergents ou des shampoings et sa toxicité aiguë est plus importante que celle de la matière active. Toutefois, les études expérimentales n'ont pas réussi à démontrer une toxicité systémique plus importante pour la formulation commerciale que pour la matière active. Le rôle du POEA dans les intoxications aiguës volontaires au Roundup<sup>MD</sup> est mal défini car dans les cas d'intoxication répertoriés dans la littérature, les victimes avaient aussi souvent consommé de l'alcool ou des médicaments. Cependant, les principales préoccupations exprimées par les auteurs de l'article ne portent pas sur la toxicité aiguë mais bien sur les effets potentiels du glyphosate sur le métabolisme, la reproduction, le système endocrinien et la survenue de certaines formes de cancers. Les articles à la base de ces préoccupations ont donc été revus en détails.

L'enzyme 5-énolpyruvylshikimate-3-phosphate synthétase (EPSPS) est indispensable pour la biosynthèse des acides aminés aromatiques et la plupart des autres composés aromatiques dans les algues, les plantes, les bactéries, les champignons pathogènes aussi bien que chez de nombreux parasites. L'EPSPS catalyse le transfert de la portion énoyl pyruvate du phosphoénoyl pyruvate (PEP) vers un autre enzyme, le shikimate-3-phosphate (S3P) pour former le EPSPS et des phosphates inorganiques. Le glyphosate a la capacité d'inhiber l'EPSPS en empêchant la liaison PEP (Schönbrunn *et al.*, 2001). Or, contrairement à l'enzyme EPSPS, **qui est**

**absente chez l'humain**, le PEP est un métabolite important qui est présent dans tous les organismes vivants. Sur la base des données expérimentales de Schönbrunn *et al.*, (2001), Ho et Cummins concluent que le glyphosate aurait la capacité de perturber plusieurs systèmes enzymatiques qui utilisent le PEP chez l'humain. Cependant, même s'il est vrai que le phosphoénol pyruvate joue un rôle clé dans le métabolisme des plantes et des espèces animales, à notre connaissance, aucune démonstration d'un effet du glyphosate sur le métabolisme du phosphoénol pyruvate dans les cellules de mammifères n'a été faite à ce jour. Il nous apparaît prématuré de tirer une telle conclusion à partir d'un modèle propre aux végétaux ou à des bactéries. La possibilité que le glyphosate puisse influencer le métabolisme humain demeure donc une hypothèse sans preuve scientifique selon nous. Nous ne pouvons toutefois pas complètement exclure cette possibilité qui n'a jamais été démontré par les études exigées pour l'homologation.

Les auteurs rapportent que selon l'étude de Savitz *et al.* (1997), l'exposition des populations d'agriculteurs ontariens au glyphosate a presque doublé le risque des avortements spontanés tardifs. Dans leur discussion, Savitz et ses collaborateurs notent que l'analyse de la combinaison de variables tels l'activité des mâles sur la ferme et l'utilisation rapportée de produits chimiques spécifiques fournissait des éléments de suggestion en ce qui avait trait aux classes de pesticides ou aux pesticides en particulier qui pourraient être nocifs. Dans les cas des avortements spontanés et des accouchements avant terme, le glyphosate n'est pas spécifié comme étant un produit pour lequel une association importante est suggérée. Si dans les faits des rapports de quote de 1,5 et 2,4 sont rapportés respectivement pour ces deux types d'effets, les intervalles de confiance indiquent des relations imprécises et non significatives. Bien que d'une très grande qualité, l'étude de Savitz *et al.* rapporte des difficultés à bien caractériser l'exposition des agriculteurs. Cette difficulté est par ailleurs propre à la plupart des études épidémiologiques traitant de l'association entre l'utilisation de pesticides et un problème de santé en particulier. Ainsi, même si des tendances peuvent être suspectées, les associations rapportées sont peu concluantes lorsque la relation statistique n'est pas significative.

Ho et Cummins notent que Richard et ses collaborateurs (2005) ont maintenant prouvé que le glyphosate est toxique pour les cellules placentaires humaines, tuant une grande proportion de celles-ci après 18 heures d'exposition à des concentrations inférieures à celles qui sont employées en agriculture. Bien qu'il ne faille pas prendre cette étude à la légère, il est encore tôt pour conclure sur le potentiel de perturbation endocrinienne du glyphosate. En effet, lorsqu'on évalue l'ensemble des données provenant des études expérimentales, épidémiologiques ou portant sur les animaux sauvages, il n'y a pas vraiment d'évidence de problèmes endocriniens. Il n'est d'ailleurs pas rare que les cellules non protégées soient grandement affectées lors d'une exposition directe à des doses inférieures aux doses opérationnelles. Youssef *et al.* (1995), ont bien rapporté des diminutions de libido, du volume d'éjaculat, de la concentration de spermatozoïdes ainsi qu'une augmentation des spermatozoïdes anormaux et morts chez les lapins suite à une exposition aiguë mais l'approche méthodologique de cette étude a souvent été critiquée.

Les auteurs indiquent qu'il existe une évidence directe que le glyphosate inhibe la transcription de l'ARN chez les animaux à une concentration qui se situe bien au-dessous du niveau qui est recommandé pour l'application en pulvérisation de la spécialité commerciale. Pour supporter cette affirmation, ils s'appuient sur l'étude de Marc *et al.*, (2005) qui rapporte que la transcription a été inhibée et le développement embryonnaire a été retardé chez des oursins après une exposition à de faibles concentrations de l'herbicide et/ou de l'agent tensioactif, le polyoxyéthylène amine. Il apparaît difficile de transposer ces conclusions à

l'humain dans des conditions d'exposition réelle. D'autres études expérimentales avec des oursins ont déjà démontré des résultats similaires avec d'autres produits domestiques d'usage courant comme les shampoings ou avec des produits de consommation comme le café, le chocolat et le thé. Peut-on conclure pour autant que ces produits présentent un risque d'effets sur la santé ?

Ho et Cummins notent qu'une recherche récente a prouvé qu'une brève exposition au glyphosate commercial avait endommagé le foie chez des rats, tel qu'indiqué par la dispersion des enzymes intracellulaires dans cet organe. Dans cette étude, le glyphosate et son agent tensioactif contenu dans la spécialité « Roundup<sup>MD</sup> » se sont également avérés agir en synergie pour augmenter les dommages au niveau du foie. Cette conclusion semble être exagérée en ce sens que Benedetti et ses collègues (2004) n'ont testé que la formulation commerciale Glyphosate-Biocarb (vendu au Brésil) et non les produits séparés. D'un point de vue méthodologique, cette étape préalable aurait dû être faite afin de déterminer si la combinaison des deux produits avait un potentiel de synergie. Par ailleurs, il apparaît important de noter que de tels effets n'ont pas été rapportés lors des études expérimentales réalisées avec le Roundup<sup>MD</sup> dans le cadre du processus d'homologation.

Les inquiétudes les plus importantes rapportées par Ho et Cummins concernent certainement le potentiel cancérigène du glyphosate. Ceux-ci notent que trois études de cas récentes (De Roos *et al.*, 2003 ; Hardel *et al.*, 2002 ; McDuffie *et al.*, 2001) ont suggéré une association entre l'utilisation de glyphosate et le risque du lymphome non-hodgkinien. Ces études rétrospectives de type cas-témoins sont potentiellement susceptibles d'avoir été influencées par un biais de rappel en ce qui concerne plus spécifiquement la caractérisation de l'exposition. Par ailleurs, le contrôle de plusieurs variables confondantes est difficile dans ce type d'étude et les auteurs admettent que cela pourrait générer des faux positifs. Ainsi, lorsque les comparaisons sont réalisées sur la base de différents sous-groupes, des résultats très différents peuvent être obtenus. Par exemple, une nouvelle étude de De Roos (2005) ne rapporte plus d'association entre l'exposition au glyphosate et la survenue de lymphome non-hodgkinien ou d'autres types de cancer chez les applicateurs de pesticides. Tout au plus, cette nouvelle étude suggère une faible association non significative avec la survenue de myélome multiple. Par ailleurs, la suggestion d'un lien entre l'utilisation de glyphosate et le myélome multiple dans l'étude de De Roos (2005) n'est significative que pour certains sous-groupes et repose sur un très petit nombre de cas. De plus, les auteurs indiquent que le risque accru de myélome multiple associé à l'utilisation de glyphosate pourrait être dû à un biais résultant d'une sélection différente des sujets pour l'analyse ajustée et non ajustée pour différentes variables comme l'âge.

Les résultats obtenus dans les études citées par Ho et Cummins doivent être considérés avec prudence et modération car certains problèmes méthodologiques ne permettent pas de conclure sur les effets rapportés par ces auteurs et ce, notamment en matière de cancérogénicité. Il faut garder en perspective que le glyphosate a été classé comme ayant une évidence de non-cancérogénicité par plusieurs organismes internationaux alors que de nombreux pesticides encore en utilisation de façon régulière sont classés comme cancérigènes possibles ou probables. Par ailleurs, la plupart des autres effets rapportés n'ont pas été notés par les organismes officiels d'évaluation comme l'ARLA, l'EPA ou la Commission européenne.

Même si les données rapportées dans la littérature devraient toujours être interprétées en tenant compte de leurs limites méthodologiques, elles incitent toutefois à la prudence et

milite en faveur d'une utilisation sécuritaire du glyphosate comme cela devrait toujours être le cas avec tous les pesticides. Dans ce contexte, et même si le glyphosate (ou le Roundup) est normalement reconnu comme étant relativement peu toxique, le promoteur devrait s'assurer que les travaux seront faits dans le respect des mesures préventives normalement recommandées. L'innocuité d'un pesticide est toujours fonction du respect des règles d'utilisation prescrites.

Onil Samuel  
Groupe scientifique sur les pesticides  
Direction de la toxicologie humaine  
Institut national de santé publique du Québec  
945, avenue Wolfe (Québec)  
G1V 5B3

## Références

Benedetti AL, de Lourdes Vituri C, Trentin AG, Dominguesc MAC and Alvarez-Silva M. The effects of sub-chronic exposure of Wistar rats to the herbicide Glyphosate-Biocarb. *Toxicology Letters* 2004, 153, 227-32.

De Roos AJ, Blair A, Rusiecki JA, Hoppin JA, Svec M, Dosemeci M, Sandler DP and Alavanja MC. Cancer incidence among glyphosate-exposed pesticide applicators in the agricultural health study. *Environ Health Perspect* 2005, 113, 49-54.

De Roos AH, Zahm SH, Cantor KP, et al. Integrative assessment of multiple pesticides as risk factors for non-Hodgkin's lymphoma among men. *Occup Environ Med* 2003, 60, E11 <http://oem.bmjournals.com/cgi/content/full/60/9/e11>

Hardell L, Eriksson M, Nordstrom M. Exposure to pesticides as risk factor for non-Hodgkin's lymphoma and hairy cell leukemia: pooled analysis of two Swedish case-control studies. *Leuk Lymphoma* 2002, 43,1043-1049.

Marc J, Le Breton M, Cormier P, Morales J, Belle ´ R and Mulner-Lorillo O. A glyphosate-based pesticide impinges on transcription. *Toxicology and Applied Pharmacology* 2005, 203, 1-8.

McDuffie HH, Pahwa P, McLaughlin JR, Spinelli JJ, Fincham S, Dosman JA, et al . 2001. Non-Hodgkin's lymphoma and specific pesticide exposures in men: cross-Canada study of pesticides and health. 2001, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001,10,1155-63.

Richard S, Moslemi S, Sipahutar H, Benachour N. and Seralini GE. Differential effects of glyphosate and roundup on human placental cells and aromatase. *Environ Health Perspect*. 2005 Jun;113(6):716-20

Savitz DA, Arbuckle , Kaczor D, Curtis KM. Male pesticide exposure and pregnancy outcome. *Am J Epidemiol* 1997, 146, 1025-36.