

Direction générale

Maisons-Alfort, le 9 février 2016

AVIS

de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

relatif à la saisine glyphosate n° 2015-SA-0093

L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.

L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.

Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.

Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L. 1313-1 du code de la santé publique).

Ses avis sont rendus publics.

L'Anses a été saisie le 08 avril 2015 par la DGCCRF, la DGPR, la DGS, la DGT et la DGAL pour la réalisation de l'expertise suivante : Analyser les éléments présentés dans la monographie du Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) sur le glyphosate et dans les rapports d'expertise de l'État membre rapporteur et dire s'ils sont de nature à soutenir une proposition de modification de la classification du glyphosate selon les règles définies dans le Règlement (CE) N°1272/2008 (CLP) pour ce qui concerne les propriétés cancérogènes.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

Le glyphosate est un herbicide non sélectif très largement utilisé en France, à la fois par les professionnels, mais aussi par les jardiniers amateurs ; il permet la gestion de l'ensemble des adventices (hors cas de résistances), qu'elles soient annuelles, bisannuelles ou vivaces, graminées ou dicotylédones.

La BNV-D¹ indique, qu'entre 2008 et 2014, les tonnages de vente de glyphosate sont relativement stables, avec un tonnage annuel compris entre 5157 tonnes et un peu plus de 7421 tonnes pour les produits dont l'emploi n'est pas autorisé en jardin ; pour les produits dont l'emploi est autorisé en jardin, ce tonnage est compris entre 1264 tonnes et 2055 tonnes selon les années. Ces chiffres montrent que, en France, quelle que soit l'année considérée, le glyphosate fait partie, avec le soufre, des deux substances les plus vendues en tonnage.

Le glyphosate est actuellement en cours de réévaluation dans le cadre de la procédure de renouvellement décennal d'approbation des substances actives phytopharmaceutiques au titre du Règlement (CE) n° 1107/2009. Cette nouvelle évaluation, coordonnée par l'EFSA a été confiée à l'Allemagne (Etat Membre Rapporteur) qui a mandaté le BfR pour rédiger le projet de rapport

¹ Banque nationale des ventes de produits phytopharmaceutiques réalisées par les distributeurs agréés, créée en 2008.

d'évaluation européen (RAR UE) soumis à tous les Etats Membres de l'UE. Cette expertise, qui inclut une compilation des données toxicologiques réglementaires actualisées et une revue de la littérature ouverte ne propose pas de classement du glyphosate en termes de cancérogénicité ou mutagenèse.

Or le 10 mars 2015, le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) placé auprès de l'organisation mondiale de la santé a annoncé que le glyphosate devait désormais être classé cancérigène 2A, soit « cancérigène probable pour l'homme », considérant le faisceau de preuves de cancérogénicité du glyphosate limité au plan épidémiologique, mais suffisant au plan expérimental chez l'animal et au plan des mécanismes d'induction tumorale (génotoxicité, stress oxydant...). La monographie qui a conduit le CIRC à proposer cette classification a été publiée².

Ces évaluations ont conduit les ministères (DGCCRF, la DGPR, la DGS, la DGT et la DGAL) à saisir l'Anses (Annexe 1) sur les dangers du glyphosate pour la santé humaine, afin :

1- d'identifier si les éléments présentés dans les évaluations du CIRC et ceux présentés dans les évaluations du BfR dans le cadre de l'évaluation européenne sont de nature à soutenir une proposition de modification de la classification du glyphosate selon les règles définies dans le Règlement (CE) N° 1272/2008 (CLP) pour ce qui concerne les propriétés cancérogènes.

L'analyse de l'Anses doit permettre aux autorités françaises de proposer au niveau européen des mesures appropriées lors de l'examen du projet de décision de renouvellement de l'approbation.

Le 16 octobre 2015, l'Anses a confié l'instruction de cette saisine à un groupe d'expertise collective d'urgence (GECU) (Annexe 2), à qui elle a également demandé :

2- d'identifier, dans un deuxième temps, si les résultats des études de génotoxicité réalisées sur la préparation représentative du dossier européen du glyphosate et présentés dans les projets d'évaluation du BfR sont suffisamment robustes compte tenu des protocoles utilisés, et si ces résultats doivent conduire à des études supplémentaires sur les formulants et/ou sur les préparations.

Cet avis a pour objet de répondre à la première question posée. En ce qui concerne la deuxième question, les travaux du GECU se poursuivent et feront l'objet d'un rapport additionnel en avril 2016.

L'avis de l'Anses répond également aux demandes de la CLCV³ (Annexe 3) et de l'UFC Que Choisir⁴ (Annexe 4), uniquement sur la partie relative au classement de la substance active glyphosate, les autres points seront instruits par l'agence dans le cadre des réexamens des préparations (Article 43 du Règlement (CE) N° 1107/2009) dans le cas d'un renouvellement de l'approbation de la substance.

Par ailleurs l'Anses met en place un groupe de travail sur les risques liés aux co-formulants présents dans l'ensemble des préparations phytopharmaceutiques, avec une priorité donnée aux préparations à base de glyphosate.

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) ».

Le GECU, chargé de l'instruction de cette saisine, est constitué de quatre experts ayant des compétences dans les domaines de la classification des substances, mais également de la cancérogénèse, de la mutagenèse et de l'épidémiologie.

² IARC Monographs Volume 112 (2015):Glyphosate.

³ Association CLCV : Consommation, Logement et Cadre de Vie.

⁴ UFC Que Choisir : Union Fédérale des Consommateurs-Que Choisir.

L'expertise collective, portant sur la première partie de la saisine a été réalisée par le GECU avec la participation scientifique de l'Anses, s'est déroulée sur deux réunions, les 02 et 18 novembre 2015.

Le rapport d'expertise servant de base au présent avis (Annexe 5) a été présenté le 15 décembre 2015 au CES «Substances chimiques visées par les règlements REACH et CLP» et le 16 décembre 2015 au CES «Produits phytopharmaceutiques : substances et préparations chimiques». Il a été validé par le GECU le 04/02/2015.

L'analyse par l'Anses des liens d'intérêts déclarés par les experts a été faite avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

Sur la base de ces analyses, aucun lien ou conflit d'intérêt n'a été mis en évidence.

Les déclarations d'intérêts des experts sont rendues publiques *via* le site internet de l'Anses (www.anses.fr).

Compte tenu du délai imparti pour répondre à la demande, le GECU n'a pas été en mesure de consulter les rapports d'études réglementaires et/ou l'ensemble des articles publiés qui ont été utilisés par le BfR et le CIRC pour étayer leurs conclusions. L'analyse s'est donc focalisée sur les documents suivants mis à disposition par l'Agence :

- Glyphosate renewal assessment report, vol 3, Annex B.6. Toxicology and metabolism, RMS⁵: Germany; Co-RMS: Slovakia, 29 Jan 2015, revised 31 March 2015.
- IARC Monographs Volume 112: evaluation of glyphosate (29 July 2015).
- Glyphosate renewal assessment report, Addendum 1 to RAR, Assessment of IARC monographs, vol 112 (2015): glyphosate, RMS: Germany, 31 August 2015.
- EFSA Journal 2015;13(11):4302 et lettre du 12/11/2015.
- Règlement (CE) N° 1272/2008 du parlement européen et du conseil du 16 décembre 2008, relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) N° 1907/2006, JO 353 du 31.12.2008.
- Guidance on the application of the CLP criteria; guidance to regulation (EC) N° 1272/2008 on classification, labelling and packaging (CLP) of substances and mixtures, version 4.1, ECHA, June 2015.

L'analyse a été menée pas à pas pour tenter d'expliquer les conclusions divergentes du RAR UE et de l'EFSA avec celles du CIRC sur le classement de la cancérogénicité du glyphosate, en procédant d'abord à une revue comparative générale des référentiels utilisés pour l'évaluation et des critères d'interprétation des études épidémiologiques, expérimentales et mécanistiques, puis à une analyse plus détaillée de leur application au jeu de données disponibles sur le glyphosate.

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU GECU

La synthèse de l'argumentaire et les conclusions du rapport d'expertise du GECU sont les suivantes :

*« La comparaison des **référentiels des études** utilisées pour les évaluations montre que le CIRC se fonde sur les articles publiés dans la littérature scientifique, en procédant à une analyse critique de la qualité et de la validité des méthodes et des résultats présentés.*

⁵ RMS : Etat Membre Rapporteur

La procédure d'évaluation européenne se base prioritairement sur les études expérimentales requises par le règlement (CE) n° 1107/2009, généralement conduites en respectant les lignes directrices édictées par l'OCDE et les BPL. Cette évaluation est enrichie par une revue de la littérature scientifique notamment quand il s'agit de la réévaluation réglementaire décennale d'une substance intégrée dans des produits faisant l'objet d'une autorisation, ce qui est le cas du glyphosate.

Cette hétérogénéité du socle de données peut expliquer, au moins en partie, la différence entre les conclusions de l'évaluation européenne et celles du CIRC.

Concernant les **critères d'interprétation** des études épidémiologiques, expérimentales et mécanistiques, le CIRC se fonde principalement sur une analyse critique des publications pour déterminer la "force de l'évidence" (lien de causalité entre l'exposition aux substances et les effets) et les mécanismes d'action en vue d'étayer la plausibilité d'un danger pour l'homme.

La procédure européenne suit le même schéma et intègre, au titre d'une analyse du "poids de la preuve", des critères supplémentaires pour moduler la présomption d'un effet cancérigène pour l'homme : l'analyse consiste à pondérer une série d'éléments à l'appui ou à l'encontre de la suspicion d'un effet cancérigène pour l'homme, en analysant pour chacun le spectre et la cohérence des résultats disponibles. Des compléments d'information sont généralement demandés dans le but d'arriver à des conclusions qui puissent fonder sans contestation les décisions des autorités.

Ces critères additionnels utilisés pour la classification européenne sont pour partie pris en compte par l'expertise du CIRC, mais avec un poids différent, ce qui représente un autre paramètre contribuant à expliquer la différence entre les conclusions de l'évaluation européenne et celles du CIRC.

L'EFSA souligne également les divergences d'interprétation des analyses statistiques utilisées pour évaluer les données de cancérigénicité expérimentale et l'utilisation des données relatives aux témoins historiques.

Compte tenu du large spectre de données disponibles sur le glyphosate, l'EFSA considère comme appropriée l'adoption d'une méthode d'analyse du poids de la preuve.»

Le GECU indique :

« Les résultats des études **épidémiologiques** ne sont pas homogènes, un manque de puissance et/ou des biais sont relevés. Les expositions à un produit formulé défini ne sont pas renseignées précisément, à la fois qualitativement (exposition à quels produits) et quantitativement (niveau, fréquence d'exposition).

En conséquence, le niveau de preuve pour associer le glyphosate à un risque augmenté de lymphome non-Hodgkinien est limité chez l'homme.

La revue des données de **cancérogenèse expérimentale chez l'animal** montre un lien entre l'exposition au glyphosate et l'occurrence de quelques types de tumeurs, mais généralement limitée à un seul sexe et selon les cas sur des lignées sensibles ou à fortes doses.

Au vu de l'ensemble des résultats, le niveau de preuve de cancérigénicité du glyphosate chez l'animal peut être considéré comme relativement limité.

Il est peu probable que le glyphosate ait un effet potentiel sur la **perturbation endocrinienne** des voies dépendantes de la régulation œstrogénique ; des études complémentaires pourraient confirmer cette hypothèse.

Dans son analyse des nombreuses études disponibles, le groupe de travail a noté que la totalité des essais de **génotoxicité** réalisés in vitro et in vivo dans le cadre réglementaire conduisent à des résultats négatifs ; cependant l'examen de la littérature rend compte pour

les essais réalisés *in vitro* de résultats contradictoires et en particulier en ce qui concerne un essai des comètes *in vitro*. Au vu de l'ensemble des résultats, le niveau de preuve de la génotoxicité du glyphosate chez l'animal peut être considéré comme relativement limité, en revanche des éléments complémentaires devront être fournis en ce qui concerne les préparations contenant du glyphosate.

Sur le plan de **l'étude des mécanismes d'action conduisant à la toxicité**, il convient également de souligner que certaines études témoignent d'un stress oxydant, lequel nécessiterait une investigation complémentaire. En effet, les preuves pour affirmer qu'un mécanisme oxydant a réellement lieu *in vivo* après exposition au glyphosate, et que celui-ci est directement induit par le glyphosate sont insuffisantes mais on ne peut l'exclure. Cet effet pourrait être à l'origine de l'induction de cassures de brins d'ADN mis en évidence dans le test des comètes *in vitro*. Ce point mériterait d'être évalué avec la plus grande attention dans le cadre des discussions sur le classement de la substance active qui auront lieu sous la responsabilité de l'ECHA. »

Le GECU conclut :

« En conclusion, compte tenu d'une part, des délais impartis pour l'instruction et d'autre part, du nombre très important d'études et de publications disponibles, l'analyse du groupe de travail s'est appuyée exclusivement sur les rapports des évaluations européennes et du CIRC et non directement sur les rapports d'études conduits selon les lignes directrices qui intègrent les données brutes, ainsi que sur la littérature scientifique publiée. En conséquence, il n'est pas en mesure de se prononcer sur un classement en catégorie 2 ou sur une absence de classement au sens du règlement (CE) n° 1272/2008. En revanche, le groupe de travail estime que l'analyse qui a été conduite montre que le niveau de preuve de cancérogénicité chez l'animal peut être considéré comme relativement limité et ne permet pas, au sens du règlement (CE) n°1272/2008, de classer le glyphosate (substance active) sur le plan des effets cancérogènes en catégorie 1B. »

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence s'appuie sur l'expertise du GECU en ce qui concerne l'analyse sur le classement du glyphosate au sens du règlement (CE) n°1272/2008 et estime que :

- le niveau de preuve de cancérogénicité chez l'animal et chez l'homme peut être considéré comme relativement limité et ne permet pas de proposer un classement 1B⁶ dans le cadre de l'application des critères du règlement (CE) n° 1272/2008;

⁶ **Catégorie 1** : Cancérogènes avérés ou présumés pour l'être humain. La classification d'une substance comme cancérogène dans la catégorie 1 s'effectue sur la base de données épidémiologiques et/ou de données issues d'études sur des animaux. Une substance peut faire l'objet d'une distinction supplémentaire et être classée dans la **catégorie 1B**, réunissant les substances dont le potentiel cancérogène pour l'être humain est supposé; la classification dans cette catégorie s'appuyant largement sur des données animales.

La classification dans les catégories 1A et 1B est fondée sur la force probante des données et sur d'autres considérations (voir point 3.6.2.2 du règlement (CE) 1272/2008). Les données peuvent provenir: d'études sur l'être humain qui font apparaître un lien de causalité entre l'exposition humaine à une substance et l'apparition du cancer (cancérogène avéré pour l'être humain) ou d'études animales dont les résultats sont suffisamment probants (voir point 3.6.2.4 du règlement (CE) 1272/2008) pour démontrer le pouvoir cancérogène sur les animaux (cancérogène supposé pour l'être humain).

De plus, un jugement scientifique peut décider au cas par cas d'assimiler une substance à un cancérogène supposé pour l'être humain s'il existe des indications fournies à la fois par des études humaines et des études animales.

- au vu du niveau de preuve limité, la classification en catégorie 2⁷ peut se discuter sans que l'Agence puisse se prononcer sur ce point en l'absence d'une analyse détaillée de l'ensemble des études.

Compte tenu des résultats de la présente expertise, l'Agence estime nécessaire que le classement du glyphosate soit rapidement revu par l'ECHA.

Au-delà de la substance active et compte tenu du fait de l'exposition aux préparations et des préoccupations soulevées sur les co-formulants, en particulier la tallowamine pour les préparations à base de glyphosate, l'Agence poursuit ces travaux par la mise en place d'un groupe de travail sur les risques liés aux co-formulants présents dans l'ensemble des préparations phytopharmaceutiques, avec une priorité donnée aux préparations à base de glyphosate. De plus, l'Agence procède sans délai à la réévaluation des préparations associant glyphosate et tallowamine, préparations pour lesquelles le respect des exigences fixées à l'article 29 du règlement (CE) n° 1107/2009 pose fortement questions. En effet, cet article indique notamment que « l'interaction entre la substance active, les phytoprotecteurs, les synergistes et les co-formulants doit être prise en compte lors de l'évaluation des produits phytopharmaceutiques ».

Caroline Gardette

⁷ **Catégorie 2** : Substances suspectées d'être cancérogènes pour l'homme.

La classification d'une substance dans la catégorie 2 repose sur des résultats provenant d'études humaines et/ou animales, mais insuffisamment convaincants pour classer la substance dans la catégorie 1A ou 1B, et tient compte de la force probante des données et d'autres considérations (voir point 3.6.2.2 du règlement (CE) 1272/2008). Elle peut se fonder sur des indications (voir point 3.6.2.4 du règlement (CE) 1272/2008) provenant d'études sur la cancérogénicité, réalisées sur des êtres humains ou sur des animaux.

MOTS-CLES

Glyphosate, classement, cancérogénicité, génotoxicité, mutagenèse, CIRC.

BIBLIOGRAPHIE

Se référer au rapport d'expertise du GECU.

ANNEXE(S)

Annexe 1

Lettre de la saisine glyphosate 2015-SA-0093.

Annexe 2

Mandat du GECU.

Annexe 3

Lettre de la saisine CLCV 2015-SA-0144.

Annexe 4

Lettre de la saisine UFC-Que Choisir 2015-SA-0143.

Annexe 5

Rapport d'expertise du GECU.

Annexe 1 : Lettre de la saisine glyphosate 2015-SA-0093

2015 -SA- 0 0 9 3



Direction générale de la prévention
des risques

Direction générale
de la santé

Direction générale
du travail

Direction générale
de l'alimentation

Direction générale de la concurrence,
de la consommation et de la
répression des fraudes

Paris, le 8 - AVR. 2015

Objet : Saisine Anses glyphosate

Monsieur le Directeur général,

Le glyphosate est une substance très largement utilisée en tant qu'herbicide, à la fois par les professionnels (8660 tonnes commercialisées en France en 2013), mais aussi par les jardiniers amateurs (2055 tonnes commercialisées en France en 2013¹). Il fait actuellement l'objet au niveau européen d'une procédure de renouvellement de son approbation en tant que substance active phytopharmaceutique au titre du Règlement (CE) n° 1107/2009². Cette procédure est en voie de finalisation et devrait se concrétiser avant la fin de l'année par un vote des Etats membres. L'évaluation des risques des Etats membres rapporteur et co-rapporteur du dossier ne propose pas à ce jour de classification du glyphosate, notamment en tant que substance cancérigène.

Or le 10 mars dernier, le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) placé auprès de l'Organisation mondiale de la santé a annoncé que le glyphosate devait désormais être classé cancérigène 2A, soit « cancérigène probable pour l'homme ». La monographie (cette monographie n'est pas annoncée comme exhaustive) qui a conduit le CIRC à proposer cette classification pour le glyphosate devrait être très prochainement rendue publique. Cette annonce du CIRC doit nous conduire à nous interroger très sérieusement sur les risques pour la santé humaine que peuvent présenter l'utilisation du glyphosate et sa présence très largement répandue dans l'environnement.

Monsieur Marc MORTUREUX
Directeur Général de l'Agence nationale de sécurité sanitaire
de l'alimentation, de l'environnement et du travail
14 rue Pierre et Marie Curie
94701 MAISONS ALFORT Cedex

¹ Source : BNVD Base nationale des ventes de distributeurs

² Règlement (CE) n° 1107/2009 du Parlement européen et du Conseil du 21 octobre 2009 concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques et abrogeant les directives 79/117/CEE et 91/414/CE du Conseil

C'est pourquoi nous vous demandons d'examiner dans les délais les plus brefs, les travaux réalisés par le CIRC et notamment les conclusions retenues dans la monographie en cours de publication et de veiller à leur prise en compte dans l'évaluation communautaire en cours. Votre analyse permettra par ailleurs aux autorités françaises de proposer au niveau européen des mesures appropriées lors de l'examen du projet de décision de renouvellement de l'approbation. Nous vous informons que parallèlement un courrier des autorités françaises va être adressé à la Commission européenne sur ce sujet.

Nous vous prions de croire, Monsieur le Directeur général, à l'assurance de notre considération distinguée.

Pour la ministre de l'écologie, du
développement durable et de
l'énergie,
La Directrice générale
de la prévention des risques

Patricia BLANC

Pour la ministre des affaires
sociales, de la santé et des
droits des femmes,
Le Directeur général
de la santé

Pr. Benoît VALLET

Pour le ministre du travail,
de l'emploi, de la formation
professionnelle et du dialogue social,
Le Directeur général du travail,

Yves STRUILLOU

Pour le ministre de l'agriculture, de
l'agroalimentaire et de la forêt,
porte-parole du Gouvernement,
Le Directeur général de l'alimentation,

Patrick DEHAUMONT

Pour le ministre de l'économie,
de l'industrie et du numérique,
La Directrice générale
de la concurrence, de la consommation
et de la répression des fraudes

Nathalie HOMOBONO

Annexe 2 : Mandat du GECU

Groupe d'Expertise Collective d'Urgence

-sur les propositions de classement du glyphosate par le CIRC (IARC) et celui présenté dans le cadre de l'évaluation européenne ;

-sur l'évaluation de la nécessité d'études complémentaires sur les préparations à base de glyphosate.

Contexte

Le glyphosate est une substance très largement utilisée en tant qu'herbicide, à la fois par les professionnels (8660 tonnes commercialisées en France en 2013), mais aussi par les jardiniers amateurs (2055 tonnes commercialisées en France en 2013). Il fait actuellement l'objet au niveau européen d'une procédure de renouvellement de son approbation en tant que substance active phytopharmaceutique au titre du Règlement (CE) n° 1107/2009, l'Allemagne (BfR) étant l'Etat membre rapporteur. Cette procédure est en voie de finalisation et devrait se concrétiser avant la fin de l'année par un vote des Etats membres. Les évaluations¹ des Etats membres rapporteur et co-rapporteur du dossier ne proposent pas à ce jour de classification du glyphosate, en tant que substance cancérigène.

Or le 10 mars dernier, le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) placé auprès de l'organisation mondiale de la santé a annoncé que le glyphosate devait désormais être classé cancérigène 2A, soit « cancérigène probable pour l'homme ». La monographie qui a conduit le CIRC à proposer cette classification a été publiée récemment².

Ces évaluations ont conduit les ministères à interroger l'Anses sur les dangers du glyphosate pour la santé humaine. L'analyse de l'Anses est attendue dans les délais les plus brefs afin de permettre aux autorités françaises de proposer au niveau européen des mesures appropriées lors de l'examen du projet de décision de renouvellement de l'approbation.

Il s'avère que l'Etat membre rapporteur a notifié à l'ECHA son intention de soumettre à la fin du mois de novembre 2015 une proposition visant à actualiser le classement du glyphosate. Cette proposition intégrera le volet relatif à la toxicité à terme et la cancérogénèse. <http://echa.europa.eu/registry-current-classification-and-labelling-intentions/-/substance-rev/10121/term>

L'Anses participera à ces travaux et transmettra des commentaires dans le cadre de la consultation publique.

Ainsi, afin de répondre aux ministères et à la consultation publique de l'ECHA, la première demande de l'Anses au GECU est **d'identifier si les éléments présentés dans les évaluations du CIRC et ceux présentés dans les évaluations du BfR dans le cadre de l'évaluation européenne^{1,2} sont de nature à soutenir une proposition de modification**

¹ - Renewal Assessment Report - Revised 31 March 2015 - Glyphosate -Volume 3, Annex B.6. - Toxicology and metabolism;

-Renewal Assessment Report - 31 August 2015 - Glyphosate addendum 1 to RAR - Assessment of IARC Monographs Volume 112 (2015):Glyphosate.

² IARC Monographs Volume 112 (2015):Glyphosate.

de la classification du glyphosate selon les règles définies dans le Règlement (CE) N° 1272/2008 (CLP) pour ce qui concerne les propriétés cancérigènes.

Compte tenu des délais d'instruction, l'expertise portera uniquement sur l'analyse des évaluations de l'Etat membre rapporteur et de la monographie du CIRC. Les conclusions de l'EFSA s'appuyant sur les évaluations de l'Etat membre rapporteur ne sont actuellement pas disponibles, elles seront transmises au GECU dès disponibilité.

Par ailleurs, dans le cadre de l'évaluation européenne l'Etat membre identifie une préoccupation sur la toxicité des préparations à base de glyphosate, en particulier en ce qui concerne la génotoxicité, compte tenu des résultats de deux études³ conduites sur la préparation représentative du dossier européen 'Roundup Ultra'.

Compte tenu de l'enjeu de santé important pour les utilisateurs qui peuvent être au contact des préparations, la deuxième demande de l'Anses au GECU est **d'identifier si les résultats des études de génotoxicité réalisées sur la préparation représentative du dossier européen et présentés dans les évaluations du BfR sont suffisamment robustes compte tenu des protocoles utilisés, et si ces résultats doivent conduire à des études supplémentaires sur les formulants et/ou sur les préparations à base de glyphosate. Dans le cas où des études supplémentaires seraient jugées nécessaires, il conviendra d'en préciser la nature (ou le type) en s'appuyant sur le référentiel de l'OCDE et d'indiquer si elles doivent être considérées comme essentielles à l'évaluation ou si elles peuvent être requises à titre confirmatoire.**

Organisation du GECU :

La coordination du GECU sera assurée par la DEPR, un rapport d'expertise sera produit pour chacune des questions. Ces rapports seront présentés au comité d'experts spécialisé (CES) « produits phytosanitaires : substances et préparations chimiques ».

Le GECU sera constitué de quatre experts ayant des compétences dans les domaines de la classification des substances, mais également de la cancérogénèse, de la mutagénèse et de l'épidémiologie.

Le calendrier de l'expertise est le suivant :

Première question : **identifier si les éléments présentés dans les évaluations du CIRC et ceux présentés dans les évaluations du BfR dans le cadre de l'évaluation européenne^{1,2} sont de nature à soutenir une proposition de modification de la classification du glyphosate selon les règles définies dans le Règlement (CE) N° 1272/2008 (CLP) pour ce qui concerne les propriétés cancérigènes.**

³ Guilherme et al., 2012 et Guilherme et al., 2014. Dans ces études des résultats positifs ont été observés dans un test de Comètes utilisant l'Anguille européenne comme espèce.

- Réunion de lancement de l'expertise : octobre 2015, la date sera fixée en fonction de la disponibilité des experts. Les documents à analyser seront transmis aux experts courant octobre.
- Réunion du GECU (discussion sur l'analyse des experts, conclusions préliminaires) : semaine 16 novembre.
- Disponibilité du projet de rapport : 19 novembre 2015.
- Transmission du rapport final du GECU aux experts du CES « produits phytosanitaires : substances et préparations chimiques » : 7 décembre 2015.
- Présentation du rapport au CES « produits phytosanitaires : substances et préparations chimiques » : 16 décembre 2015.

Deuxième question : **identifier si les résultats des études de génotoxicité³ réalisées sur la préparation représentative du dossier européen et présentés dans les évaluations du BfR¹ sont suffisamment robustes compte tenu des protocoles utilisés, et si ces résultats doivent conduire à des études supplémentaires sur les formulants et/ou sur les préparations à base de glyphosate.**

- Réunion de lancement de l'expertise : janvier 2016, la date sera fixée en fonction de la disponibilité des experts. Les documents complémentaires à analyser seront transmis aux experts avant le 15 janvier.
- Réunion(s) du GECU : à programmer en février 2016.
- Finalisation du rapport : 8 mars 2016.
- Transmission du rapport aux experts du CES « produits phytosanitaires : substances et préparations chimiques » : 14 mars 2016.
- Présentation du rapport au CES « produits phytosanitaires : substances et préparations chimiques » : 22 mars 2016.

Date : 16/10/2015

Le directeur général



Marc Mortureux

Annexe 3 : Lettre de la saisine CLCV 2015-SA-0144



COURRIER ARRIVE

2015 -SA- 0 1 4 4

- 9 JUIN 2015

DIRECTION GENERALE

Monsieur MORTUREUX Marc

Directeur général

Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation,

de l'environnement et du travail

14, rue Pierre et Marie Curie

94 701 Maisons-Alfort

Paris, le 5 juin 2015

Monsieur le Directeur général,

Le glyphosate est l'herbicide le plus couramment utilisé en France. Il se dégrade principalement en acide aminométhylphosphonique (AMPA). Ces deux substances : glyphosate et AMPA ont été retrouvées dans les produits alimentaires, les eaux et les sols, ce qui accroît l'exposition des consommateurs à ces produits (multi-exposition). Récemment, le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) a révisé la classification du glyphosate. En raison du rôle de cette substance dans le développement, entre autres, du lymphome non hodgkinien chez les agriculteurs, et sur la base de tests en laboratoire sur des souris et des cellules humaines, les experts du CIRC ont classé le glyphosate comme « probablement cancérigène pour l'homme » (catégorie 2A).

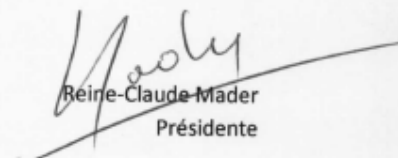
Suite à cette classification, la CLCV s'interroge sur la sécurité de ce produit. Nous tenons à rappeler que cette préoccupation à l'égard de l'utilisation du glyphosate n'est pas nouvelle. En effet, en 2007, suite à un rapport de la DGCCRF et d'une plainte déposée par la CLCV, la firme Monsanto avait été condamnée pour publicité mensongère sur le RoundUp dont le glyphosate constitue la principale matière active.

Compte tenu de la nouvelle classification du CIRC et du grand nombre de produits sur le marché contenant du glyphosate, nous souhaitons que des mesures soient prises pour protéger les consommateurs.

Ainsi, nous demandons une analyse approfondie, d'une part, de l'utilisation du glyphosate dans l'agriculture et, d'autre part, de son impact sur l'environnement et la santé des consommateurs. Dans ce contexte, nous souhaitons l'intégration de la monographie effectuée par le CIRC dans la réévaluation de la sécurité du glyphosate en cours par l'EFSA, ainsi que la prise en compte de tous les autres éléments de preuve scientifique pertinents et indépendants. En ce sens, nous appuyons la demande récente faite par le Bureau européen des unions de consommateurs (BEUC) auprès du Commissaire européen à la santé et à la sécurité alimentaire. De plus, nous souhaitons que le glyphosate et ses divers métabolites, en particulier l'AMPA, soient pris en compte lors de la réévaluation.

En outre, dans le cadre de vos prochains travaux, nous exigeons qu'une attention toute particulière soit portée sur les risques encourus par les agriculteurs et les autres personnes exposées au glyphosate soit directement (jardiniers, agents des collectivités locales, intervenants sur les infrastructures routières, ferroviaires, etc.) soit indirectement (riverains de zones traitées et consommateurs). En particulier, pour des usages non professionnels, nous demandons de suspendre, par mesure de précaution, les ventes en libre-service de ce produit. Nous souhaitons également qu'une analyse des bénéfices/risques des alternatives possibles dans le cadre d'un usage agricole au glyphosate soit lancée.

Je reste à votre disposition pour toute information complémentaire sur ce dossier et vous prie d'agréer, Monsieur le Directeur général, l'expression de ma considération distinguée.


Reine-Claude Mader
Présidente

Annexe 4 : Lettre de la saisine UFC-Que Choisir 2015-SA-0143



www.quechoisir.org
233, bd Voltaire
75011 PARIS
Tél 01 43 48 55 48
Fax 01 43 48 44 35

2015 -SA- 0 1 4 3

COURRIER ARRIVE
07 MAI 2015
DIRECTION GENERALE

ARR
11 MAI 2015
15-115

Monsieur Marc MORTUREUX
Directeur Général
Agence nationale de Sécurité Sanitaire de
l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail
14 rue Pierre et Marie Curie
94701 MAISONS-ALFORT Cedex

Paris, le 04 mai 2015

N/Ref : OA-040515/Glyphosate
Dossier suivi par O. ANDRAULT - Tél : 01.44.93.19.56

Objet : saisine de l'ANSES suite à la reclassification par le CIRC du glyphosate en groupe 2A.

Monsieur le Directeur Général,

J'ai l'honneur de vous transmettre la présente saisine portant sur les conséquences de la reclassification du glyphosate parmi les cancérogènes probables (groupe 2A), prononcée tout récemment par le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC)¹.

1 - Molécules et risques concernés

a - Evaluation du glyphosate et de ses métabolites

Outre le glyphosate proprement dit, il importe d'examiner les risques induits par ses métabolites, tels que l'acide amino méthyl phosphonique (AMPA). En effet, alors que le glyphosate est dégradé relativement rapidement dans l'environnement, l'AMPA étant plus stable, il constitue par exemple la molécule de pesticides rencontrée dans les cours d'eau avec le plus haut niveau de quantification².

b - Une évaluation au regard des risques cancérogènes et endocriniens

Au-delà du risque cancérogène mis en lumière par la nouvelle évaluation du CIRC, certaines études indiquent que le glyphosate pourrait être un perturbateur endocrinien³. Ceci implique d'étudier également les risques induits par cet effet potentiel à faible doses et selon les différents types d'expositions.

¹ IARC Monographs Volume 112: evaluation of five organophosphate insecticides and herbicides' - IARC / IRC - 20 mars 2015

² 'Contamination des cours d'eau par les pesticides en 2011' - Commissariat Général au Développement Durable - n° 436 Juillet 2013.

³ BVS 17 - 'Possibles effets endocriniens de l'herbicide Roundup (glyphosate) et de deux xénoestrogènes, la génistéine et le 4-tert-octylphéno!' - Pierre CRETTAZ - Office fédéral de la santé publique - Unité de protection des consommateurs - Berne, Suisse - 2011



2 – Appréciation du risque selon les types d'expositions

Je vous demande de bien vouloir étudier les risques respectifs auxquels sont soumis les consommateurs du fait des différents types d'exposition, le cas échéant en relation avec les données réelles d'exposition et d'imprégnation des populations disponibles en France ou à l'étranger :

- **Utilisation du glyphosate par le consommateur lui-même** : l'utilisation du glyphosate par les consommateurs eux-mêmes pour désherber constitue l'exposition la plus aigüe par contact direct avec la peau et inhalation ;
- **Riverains de cultures traitées au glyphosate** : les risques potentiels résultent de l'inhalation du glyphosate, du contact cutané et éventuellement de la consommation de produits alimentaires contaminés par l'épandage ;
- **Exposition par voie alimentaire** : des résidus de glyphosates peuvent être rencontrés dans un très grand nombre de produits végétaux alimentaires, mais aussi dans l'eau de consommation ;
- **Expositions cumulées** : certaines populations pouvant cumuler tout ou partie de ces expositions, leur niveau de risque spécifique devrait être étudié dans le cadre d'une évaluation intégrative des différents risques.

Vous souhaitant bonne réception de cette saisine, je reste à votre disposition pour tout élément complémentaire, et vous prie, Monsieur le Directeur Général, de bien vouloir agréer l'expression de mes sentiments les meilleurs.

Alain BAZOT
Président de l'UFC-Que Choisir

Annexe 5 : Rapport d'expertise du GECU



Saisine sur les propositions de classement du glyphosate par le CIRC

Saisine glyphosate n° 2015-SA-0093

RAPPORT d'expertise collective

GECU_glyphosate
Rapport final - février 2016

Mots clés

Glyphosate, classement, cancérogénicité, génotoxicité, mutagenèse, CIRC.

Rapport : 04/02/2016 • version : finale

Modèle ANSES/PR1/9/01-04 [version b]

Présentation des intervenants

PRÉAMBULE : Les experts externes, membres de comités d'experts spécialisés, de groupes de travail ou désignés rapporteurs sont tous nommés à titre personnel, *intuitu personae*, et ne représentent pas leur organisme d'appartenance.

GROUPE DE TRAVAIL

Président

M. Bernard SALLES – Directeur UMR Inra Toulouse ; domaines de compétences : toxicologie, pharmacologie, génotoxicité et cancérologie, méthodes alternatives QSAR.

Membres

M. Daniel EILSTEIN – Epidémiologiste à l'InVS ; domaines de compétences : épidémiologie, biostatistiques.

M. Rémi MAXIMILIEN – Retraité du CEA/Conseiller scientifique au CEA ; domaines de compétences : toxicologie, cancérogenèse, approche mécanistique.

M. Fabrice NESSLANY – Directeur du laboratoire de toxicologie génétique de l'Institut Pasteur de Lille ; domaines de compétences : toxicologie, génotoxicité.

COMITÉ D'EXPERTS SPÉCIALISÉ

Les travaux, objets du présent rapport ont été présentés aux CES suivants :

CES "Produits phytopharmaceutiques : substances et préparations chimiques" – 16/12/2015

CES "Substances chimiques visées par les règlements REACH et CLP" – 16/12/2015

PARTICIPATION ANSES

Coordination scientifique

Mme Sylvie OUDAR – UCIV DEPR

Secrétariat administratif

Mmes Sylvie COHEN et Gabriela VECCHIO

SOMMAIRE

Présentation des intervenants	3
Expertise collective : synthèse de l'argumentaire et conclusions	5
Sigles et abréviations	7
1 Contexte, objet et modalités de traitement de la saisine.....	8
1.1 Contexte.....	8
1.2 Objet de la saisine.....	8
1.3 Modalités de traitement : moyens mis en œuvre et organisation.....	9
1.4 Prévention des risques de conflits d'intérêts.	10
2 Comparaison générale des procédures d'évaluation du CIRC et de l'UE ..	11
2.1 Disparité des référentiels.....	11
2.2 Comparaison générale des critères d'interprétation des résultats des études toxicologiques (<i>vivo</i> et <i>vitro</i>).....	12
3 Comparaison générale des procédures d'évaluation du CIRC et de l'UE ..	14
3.1 Epidémiologie.....	14
3.2 Données de cancérogenèse expérimentale sur le glyphosate	16
3.3 Données mécanistiques sur le glyphosate	19
3.3.1 Données ADME	19
3.3.2 Perturbations endocriniennes	20
3.3.3 Effets génotoxiques	21
3.3.4 Stress oxydant et inflammation.....	23
3.3.5 Commentaires sur les conclusions en génotoxicité/mutagenèse :	25
4 Conclusions	27
5 Bibliographie.....	29
5.1 Eléments analysés	29
5.2 Législation et réglementation.....	29
5.3 Autres.....	29
ANNEXE	30
Annexe : Lettre de la saisine glyphosate 2015-SA-0093	31

Expertise collective : synthèse de l'argumentaire et conclusions

La comparaison des référentiels des études utilisées pour les évaluations montre que le CIRC se fonde exclusivement sur les articles publiés dans la littérature scientifique, en procédant à une analyse critique de la qualité et de la validité des méthodes et des résultats présentés.

La procédure d'évaluation européenne se base prioritairement sur les études expérimentales requises par le règlement (CE) n° 1107/2009, généralement conduites en respectant les lignes directrices édictées par l'OCDE et les BPL. Cette évaluation est enrichie par une revue de la littérature scientifique quand il s'agit de la réévaluation réglementaire décennale d'une substance intégrée dans des produits faisant l'objet d'une autorisation, ce qui est le cas du glyphosate.

Cette hétérogénéité du socle de données peut expliquer, au moins en partie, la différence entre les conclusions de l'évaluation européenne et celles du CIRC.

Concernant les critères d'interprétation des études épidémiologiques, expérimentales et mécanistiques, le CIRC se fonde principalement sur une analyse critique des publications pour déterminer la "force de l'évidence" (lien de causalité entre l'exposition aux substances et les effets) et les mécanismes d'action en vue d'étayer la plausibilité d'un danger pour l'homme.

La procédure européenne suit le même schéma mais intègre, au titre d'une analyse du "poids de la preuve", des critères supplémentaires pour moduler la présomption d'un effet cancérigène pour l'homme : l'analyse consiste à pondérer une série d'éléments à l'appui ou à l'encontre de la suspicion d'un effet cancérigène pour l'homme, en analysant pour chacun le spectre et la cohérence des résultats disponibles. Des compléments d'information sont généralement demandés dans le but d'arriver à des conclusions qui puissent fonder sans contestation les décisions des autorités.

Ces critères additionnels utilisés pour la classification européenne sont pour partie pris en compte par l'expertise du CIRC, mais avec un poids différent, ce qui représente un autre paramètre contribuant à expliquer la différence entre les conclusions de l'évaluation européenne et celles du CIRC.

L'EFSA souligne également les divergences d'interprétation des analyses statistiques utilisées pour évaluer les données de cancérigénicité expérimentale et l'utilisation des données relatives aux témoins historiques.

Compte tenu du large spectre de données disponibles sur le glyphosate, l'EFSA considère comme appropriée l'adoption d'une méthode d'analyse du poids de la preuve.

Les résultats des études épidémiologiques ne sont pas homogènes, un manque de puissance et/ou des biais sont relevés. Les expositions à un produit formulé défini ne sont pas renseignées précisément, à la fois qualitativement (exposition à quels produits) et quantitativement (niveau, fréquence d'exposition).

En conséquence, le niveau de preuve pour associer le glyphosate à un risque augmenté de lymphome non-Hodgkinien est limité chez l'homme.

La revue des données de cancérogenèse expérimentale chez l'animal montre un lien entre l'exposition au glyphosate et l'occurrence de quelques types de tumeurs, mais généralement limitée à un seul sexe et selon les cas sur des lignées sensibles ou à fortes doses.

Au vu de l'ensemble des résultats, le niveau de preuve de cancérogénicité du glyphosate chez l'animal peut être considéré comme relativement limité.

Il est peu probable que le glyphosate ait un effet potentiel sur la perturbation endocrinienne des voies dépendantes de la régulation œstrogénique ; des études complémentaires pourraient confirmer cette hypothèse.

Dans son analyse des nombreuses études disponibles, le groupe de travail a noté que la totalité des essais de génotoxicité réalisés *in vitro* et *in vivo* dans le cadre réglementaire conduisent à des résultats négatifs ; cependant l'examen de la littérature rend compte pour les essais réalisés *in vitro* de résultats contradictoires et en particulier en ce qui concerne un essai des comètes *in vitro*. Au vu de l'ensemble des résultats, le niveau de preuve de la génotoxicité du glyphosate chez l'animal peut être considéré comme relativement limité, en revanche des éléments complémentaires devront être fournis en ce qui concerne les préparations contenant du glyphosate.

Sur le plan de l'étude des mécanismes d'action conduisant à la toxicité, il convient également de souligner que certaines études témoignent d'un stress oxydant, lequel nécessiterait une investigation complémentaire. En effet, les preuves pour affirmer qu'un mécanisme oxydant a réellement lieu *in vivo* après exposition au glyphosate, et que celui-ci est directement induit par le glyphosate sont insuffisantes mais on ne peut l'exclure. Cet effet pourrait être à l'origine de l'induction de cassures de brins d'ADN mis en évidence dans le test des comètes *in vitro*. Ce point mériterait d'être évalué avec la plus grande attention dans le cadre des discussions sur le classement de la substance active qui auront lieu sous la responsabilité de l'ECHA.

En conclusion, compte tenu d'une part, des délais impartis pour l'instruction et d'autre part, du nombre très important d'études et de publications disponibles, l'analyse du groupe de travail s'est appuyée exclusivement sur les rapports des évaluations européennes et du CIRC et non directement sur les rapports d'études conduits selon les lignes directrices qui intègrent les données brutes, ainsi que sur la littérature scientifique publiée. En conséquence, il n'est pas en mesure de se prononcer sur un classement en catégorie 2 ou sur une absence de classement au sens du règlement (CE) n° 1272/2008. En revanche, le groupe de travail estime que l'analyse qui a été conduite montre que le niveau de preuve de cancérogénicité chez l'animal peut être considéré comme relativement limité et ne permet pas, au sens du règlement (CE) n°1272/2008, de classer le glyphosate (substance active) sur le plan des effets cancérogènes en catégorie 1B.

Date de validation du rapport d'expertise collective par le GECU : 04/02/2016

Sigles et abréviations

BfR : Bundesinstitut für Risikobewertung / Federal Institute for Risk Assessment

BPL : Bonnes Pratiques de Laboratoire

CIRC (IARC) : Centre international de recherche sur le cancer

CLP : Classification, Labelling, Packaging

DGAL : Direction générale de l'alimentation

DGCCRF : Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes

DGPR : Direction générale de la prévention des risques

DGS : Direction Générale des Services

DGT : Direction Générale du Travail

ECHA : European Chemicals Agency (Agence européenne des produits chimiques)

EFSA : Autorité Européenne pour la Sécurité des Aliments

IARC (CIRC) : International Agency for Research on Cancer

OCDE : Organisation de Coopération et de Développement Économiques

RAR UE : European Union Risk Assessment Report

RMS : Rapporteur Member State

US-EPA : United States Environmental Protection Agency

1 Contexte, objet et modalités de traitement de la saisine

1.1 Contexte

Le glyphosate est actuellement en cours de réévaluation dans le cadre de la procédure de renouvellement décennal d'approbation des substances actives phytopharmaceutiques au titre du Règlement (CE) n° 1107/2009. Cette nouvelle évaluation, coordonnée par l'EFSA a été confiée à l'Allemagne (Etat Membre Rapporteur) qui a mandaté le BfR pour rédiger le projet de rapport d'évaluation européen (RAR UE) soumis à tous les Etats Membres de l'UE. Cette expertise, qui inclut une compilation des données toxicologiques réglementaires actualisées et une revue de la littérature ouverte ne propose pas de classement du glyphosate en termes de cancérogénicité ou mutagenèse.

Or le 10 mars 2015, le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) placé auprès de l'organisation mondiale de la santé a annoncé que le glyphosate devait désormais être classé cancérogène 2A, soit « cancérogène probable pour l'homme », considérant le faisceau de preuves de cancérogénicité du glyphosate limité au plan épidémiologique, mais suffisant au plan expérimental et au plan des mécanismes d'induction tumorale (génotoxicité, stress oxydant...). La monographie qui a conduit le CIRC à proposer cette classification a été publiée¹.

Ces évaluations ont conduit les ministères à interroger l'Anses sur les dangers du glyphosate pour la santé humaine. L'analyse de l'Anses doit permettre aux autorités françaises de proposer au niveau européen des mesures appropriées lors de l'examen du projet de décision de renouvellement de l'approbation.

1.2 Objet de la saisine

L'Anses a été saisie le 08 avril 2015 par la DGCCRF, la DGPR, la DGS, la DGT et la DGAL afin d'analyser les éléments présentés dans la monographie du Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) sur le glyphosate et dans les rapports d'expertise de l'Etat membre rapporteur et dire s'ils sont de nature à soutenir une proposition de modification de la classification du glyphosate selon les règles définies dans le Règlement (CE) N°1272/2008 (CLP) pour ce qui concerne les propriétés cancérogènes.

L'Anses a confié l'instruction de cette saisine à un groupe d'expertise collective d'urgence (GECU).

Dans un deuxième temps, il est demandé au GECU d'identifier si les résultats des études de génotoxicité réalisées sur la préparation représentative du dossier européen du glyphosate et présentés dans les projets d'évaluation du BfR sont suffisamment robustes compte tenu des protocoles utilisés, et si ces résultats doivent conduire à des études supplémentaires sur les formulates et/ou sur les préparations.

¹ IARC Monographs Volume 112 (2015):Glyphosate.

1.3 Modalités de traitement : moyens mis en œuvre et organisation

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) »

Le GECU est constitué de quatre experts ayant des compétences dans les domaines de la classification des substances, mais également de la cancérogénèse, de la mutagénèse et de l'épidémiologie (voir présentation en début de rapport).

La coordination du GECU est assurée par la DEPR ; toutes les réunions ont fait l'objet d'un enregistrement audio.

Le calendrier de l'expertise est le suivant :

- Pour la première question

« Identifier si les éléments présentés dans les évaluations du CIRC et ceux présentés dans les évaluations du BfR dans le cadre de l'évaluation européenne sont de nature à soutenir une proposition de modification de la classification du glyphosate selon les règles définies dans le Règlement (CE) N° 1272/2008 (CLP) pour ce qui concerne les propriétés cancérogènes. »

Les documents à analyser ont été transmis aux experts le 09 octobre 2015

- . Réunion de lancement de l'expertise : lundi 02 novembre 2015,
- . Réunion du GECU (discussion sur l'analyse des experts, conclusions préliminaires) : mercredi 18 novembre,
- . Présentation du rapport au CES «Substances chimiques visées par les règlements REACH et CLP» : 15 décembre 2015.
- . Présentation du rapport au CES «Produits phytopharmaceutiques : substances et préparations chimiques» : 16 décembre 2015,

Compte tenu du délai imparti pour répondre à la demande, le GECU n'a pas été en mesure de consulter les rapports d'études réglementaires et/ou l'ensemble des articles publiés qui ont été utilisés par le BfR et le CIRC pour étayer leurs conclusions. L'analyse s'est donc focalisée sur les documents suivants mis à disposition par l'Agence :

- Glyphosate renewal assessment report, vol 3, Annex B.6. Toxicology and metabolism, RMS: Germany; Co-RMS: Slovakia, 29 Jan 2015, revised 31 Ma 2015.
- IARC Monographs Volume 112: evaluation of glyphosate (29 Jul 2015).
- Glyphosate renewal assessment report, Addendum 1 to RAR, Assessment of IARC monographs, vol 112 (2015): glyphosate, RMS: Germany, 31 Aug 2015.
- EFSA Journal 2015;13(11):4302 et lettre du 12/11/2015.
- Règlement (CE) N° 1272/2008 du parlement européen et du conseil du 16 décembre 2008, relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) N) 1907/2006, JO 353 du 31.12.2008.
- Guidance on the application of the CLP criteria; guidance to regulation (EC) N° 1272/2008 on classification, labelling and packaging (CLP) of substances and mixtures, version 4.1, ECHA, June 2015.

L'analyse a été menée pas à pas pour tenter d'expliquer les conclusions divergentes du RAR UE et de l'EFSA avec celles du CIRC sur le classement de la cancérogénicité du glyphosate, en procédant d'abord à une revue comparative générale des référentiels utilisés pour l'évaluation et des critères d'interprétation des études épidémiologiques, expérimentales et mécanistiques, puis à une analyse plus détaillée de leur application au jeu de données disponibles sur le glyphosate.

- Pour la deuxième question :

« Identifier si les résultats des études de génotoxicité réalisées sur la préparation représentative du dossier européen et présentés dans les évaluations du BfR sont suffisamment robustes compte tenu des protocoles utilisés, et si ces résultats doivent conduire à des études supplémentaires sur les formulants et/ou sur les préparations à base de glyphosate. »

La réponse fera l'objet d'un rapport additionnel séparé.

1.4 Prévention des risques de conflits d'intérêts.

L'analyse par l'Anses des liens d'intérêts déclarés par les experts a été faite avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

Sur la base de ces analyses, aucun lien ou conflit d'intérêt n'a été mis en évidence.

Les déclarations d'intérêts des experts sont rendues publiques via le site internet de l'Anses (www.anses.fr).

2 Comparaison générale des procédures d'évaluation du CIRC et de l'UE

2.1 Disparité des référentiels

- Conformément aux principes édictés dans le préambule des monographies, le CIRC se fonde exclusivement sur les articles publiés dans la littérature ouverte (peer review) en procédant à une analyse critique de la qualité et de la validité des méthodes et des résultats présentés.
- La procédure d'évaluation européenne se base prioritairement sur les études expérimentales requises par le règlement (CE) n° 1107/2009, qui sont généralement conduites en respectant les principes de l'OCDE des Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL) et soumises à l'exigence de conformité des protocoles avec les lignes directrices édictées par l'OCDE pour les différents domaines d'investigation (toxicité à court, moyen et long terme, cancérogénicité, toxicité pour la reproduction, mutagenèse...). Ces travaux sont exceptionnellement publiés dans les revues à comité de lecture.
 - La mise sur le marché de nouvelles substances phytopharmaceutiques ne repose que sur ce seul cadre contraint qui doit garantir la fiabilité et la traçabilité des matériels, des méthodes et des résultats présentés.
 - La réévaluation réglementaire des substances actives suit la même procédure et est généralement enrichie par une revue de la littérature ouverte.
- - Cette hétérogénéité du socle de données peut expliquer, au moins en partie, les divergences de classification :
 - L'important corpus de données réglementaires n'est pas pris en compte par le CIRC, sauf celles qui ont fait l'objet de publications² sous réserve qu'elles répondent aux standards de qualité (plusieurs études réglementaires sur le glyphosate décrites sommairement dans des articles de synthèse n'ont pu être analysées).
 - Nombre d'études publiées n'ont pas été considérées par l'évaluation européenne (BfR) du fait d'un manque de précisions sur le matériel utilisé (notamment l'identité ou la pureté de la substance testée), la non-conformité du protocole avec les standards expérimentaux, le défaut de données brutes...
 - L'EFSA précise que, compte tenu du format exceptionnel de la base de données disponibles pour le glyphosate, l'évaluation de l'Etat Membre Rapporteur entérinée lors de la peer-review, repose sur un large spectre d'études validées plutôt que sur une étude clé à retenir pour chaque item.

² Cette situation devrait être améliorée en recommandant aux pétitionnaires de publier les études (dans un format leur permettant de préserver la propriété des données) ou encore en proposant au CIRC de déroger au principe de sélection exclusif des publications (au moins pour les produits réglementés faisant l'objet d'une instruction toxicologique détaillée et à l'échelle européenne).

Remarque: l'absence de données qualitatives et quantitatives suffisantes sur les impuretés des lots de glyphosate testés, que ce soit dans une publication ou dans une étude réglementaire, remet généralement en cause l'acceptabilité des résultats et des conclusions proposées (OECD, 1997).

2.2 Comparaison générale des critères d'interprétation des résultats des études toxicologiques (*vivo* et *in vitro*)

- Le CIRC se fonde principalement sur une analyse critique des publications pour déterminer la "force de l'évidence" (lien de causalité entre l'exposition aux substances et les effets) et les mécanismes d'action en vue d'étayer la plausibilité d'un danger pour l'homme.

Sont ainsi classées en cancérigènes catégorie 1, les substances pour lesquelles on dispose de preuves épidémiologiques suffisantes, en catégorie 2A, les substances pour lesquelles les preuves sont limitées chez l'homme mais suffisantes chez l'animal (cancérogénicité pour au moins 2 espèces, ou dans 2 études indépendantes sur une espèce, mais aussi dans une étude rigoureusement conduite sur une espèce montrant un excès de tumeurs chez les 2 sexes, voire pour un seul sexe en cas de tumeurs rares, précoces ou multiples) et en catégorie 2B les substances pour lesquelles les preuves épidémiologiques et expérimentales sont limitées.

- La procédure européenne suit le même schéma mais ajoute, au titre d'une analyse du "poids de la preuve", des critères supplémentaires pour moduler la présomption d'un effet cancérigène pour l'homme. A cet égard, l'analyse consiste à pondérer une série d'éléments à l'appui ou à l'encontre de la suspicion d'un effet cancérigène pour l'homme en analysant pour chacun le spectre et la cohérence des résultats disponibles. Les compléments d'information sont généralement demandés pour réduire la présomption plutôt que l'accroître. Parmi les éléments considérés, figurent notamment :
 - a) le type de tumeurs et leur incidence spontanée ;
 - b) les effets sur de multiples organes/tissus ;
 - c) le potentiel de progression des lésions vers la malignité;
 - d) le raccourcissement de la latence tumorale;
 - e) l'occurrence des effets dans un seul ou les deux sexes;
 - f) l'occurrence des effets dans une ou plusieurs espèces;
 - g) l'analogie de structure de la substance testée avec une ou plusieurs substances dont la cancérogénicité est avérée;
 - h) les voies d'exposition;
 - i) la comparaison de l'absorption, de la distribution, du métabolisme et de l'excrétion entre les animaux testés et l'homme ;
 - j) l'effet potentiellement confondant d'une toxicité excessive aux doses d'essai pouvant fausser l'interprétation des résultats;
 - k) le mode d'action et sa pertinence pour l'homme, par exemple la cytotoxicité avec stimulation de prolifération, la mitogénèse, l'immunosuppression et la mutagénicité.

Ces critères additionnels utilisés pour la classification européenne sont pour partie pris en compte par l'expertise du CIRC, mais avec un poids différent, ce qui représente un autre paramètre contribuant à la divergence des conclusions entre les deux institutions et donc de la classification. A cet égard l'EFSA, dans ses conclusions, est peu explicative sur la nature des divergences d'opinion avec le CIRC.

- Comme le précise l'EFSA, l'évaluation européenne est cadrée par plusieurs documents guides (SANCO/221/2000 rev. 10 - final (EC, 2003), SANCO/222/2000 rev. 7 (EC, 2004), SANCO/10597/2003 - rev. 10.1 (EC, 2012) et Guidance on Dermal Absorption (EFSA PPR Panel, 2012).

- L'EFSA souligne également les divergences d'interprétation des analyses statistiques utilisées pour évaluer les données de cancérogénicité expérimentale et d'utilisation des données relatives aux témoins historiques, en particulier celles des laboratoires exécutant les études réglementaires. Compte tenu du large spectre de données disponibles sur le glyphosate, l'adoption d'une méthode d'analyse du poids de l'évidence est considérée comme appropriée

3 Comparaison générale des procédures d'évaluation du CIRC et de l'UE

3.1 Epidémiologie

Les études épidémiologiques testent des associations entre l'exposition à un facteur de risque et un indicateur sanitaire (maladie, symptôme). N'étant pas réalisées en situation expérimentale, dans le cas où l'association étudiée est trouvée statistiquement significative, elles ne peuvent en déduire une notion causalité. Pour surmonter cette difficulté, il est fait recours aux arguments (ou critères) de A.B. Hill³, dont il disait lui-même que « *None of my viewpoints can bring indisputable evidence for or against the cause-and-effect hypothesis and none can be required as a sine qua non.* ». Dans le cas présent, on peut retenir : la force de l'association illustrée par la grandeur des mesures exposition-risque (risque relatif, odds ratio), la relation dose-effet, notamment la monotonie croissante de la fonction exposition-risque, la reproductibilité des résultats, notamment quand les protocoles ne sont pas identiques. Les autres critères sont, soit généraux (l'exposition doit précéder l'effet...), soit spécifiques de l'expérimentation (cohérence biologique, preuves expérimentales, etc.) et font l'objet des autres parties de ce rapport.

Les problèmes récurrents des études épidémiologiques dans le domaine santé-environnement sont :

- La confiance dans la mesure de l'exposition. Celle-ci est soit rapportée par l'individu (et dans ce cas, il faut se fier à sa mémoire), soit modélisée en tenant compte d'un ensemble de variables liées à la source de la pollution, aux vecteurs et aux milieux traversés (où la justesse repose sur la qualité du modèle et de ses hypothèses). Dans tous les cas, il est nécessaire de statuer sur la durée d'exposition pertinente pour l'analyse.
- La mise en évidence de risques faibles qui posent la question des biais.
- La multifactorialité de la maladie étudiée (ici le cancer). Ces difficultés font que les études épidémiologiques apportent rarement des certitudes mais ont d'autres avantages notamment la détection d'effet(s), la suggestion d'hypothèses et le fait qu'elles se font en population humaine en situation réelle. À ce titre, les deux avis (CIRC et BfR) sont concordants et ne se fondent pas sur celle-ci pour trancher.

L'étude mise en avant par les deux institutions est l'**Agricultural Health Study (AHS)**, grande étude de cohorte américaine (Iowa et Caroline du Nord). Ce type d'étude (ici prospective), observe

³ Hill AB, The Environment and Disease: Association or Causation?, Proc R Soc Med 1965;58:295-300. Les arguments sont au nombre de neuf : 1°) la force de l'association : la mesure de l'association exposition-risque (RR, OR, VTR...) est quantitativement forte. Ceci signifie l'exposition est susceptible d'être une cause spécifique de la maladie et/ou que la probabilité que cette relation soit due à un biais est faible. 2°) La relation dose-effet : plus le niveau d'exposition est élevé, plus l'effet mesuré doit être marqué. 3°) La temporalité : l'exposition doit précéder l'effet. 4°) La spécificité de l'association : une maladie particulière est associée à une exposition précise, critère souvent difficile à remplir pour les pathologies multifactorielles telles que les cancers. 5°) La reproductibilité des résultats : l'association doit être confirmée par d'autres études. 6°) La plausibilité biologique : la possibilité d'expliquer par des mécanismes biologiques les résultats observés. 7°) La cohérence biologique : les résultats doivent être cohérents avec d'autres résultats obtenus. 8°) La présence de preuves expérimentales : L'effet sanitaire est apparu ou a diminué (voire a disparu) dans des conditions expérimentales. 9°) L'analogie, il s'agit de savoir s'il existe des relations causales ayant des analogies avec la relation étudiée notamment en matière de mécanismes.

les événements sanitaires survenant dans deux ou plusieurs groupes de sujets exposés à des niveaux différents d'exposition (ici au glyphosate). De très nombreux travaux épidémiologiques ont été menés sur cette cohorte (Alavanja, 1996, 2003 ; De Roos, 2005a, 2005b ; Blair, 2011 ; NIH, 2015, etc.). En général, ces études ne montrent pas d'association statistiquement significative entre l'exposition au glyphosate et les cancers étudiés (prostate, sein, cavité buccale, côlon, rectum, pancréas, rein, vessie, leucémie, myélome multiple), surtout quand les analyses sont ajustées sur des facteurs de confusion (âge, tabac, alcool, autres pesticides, antécédents familiaux de cancer, niveau d'éducation). Par ailleurs, de nombreuses difficultés sont relevées (classification des sujets dans un mauvais groupe d'exposition, données manquantes, faible puissance statistique, etc.).

Un autre type important d'approches épidémiologiques est l'étude cas-témoins (étude rétrospective). Là aussi les travaux sont nombreux. Contrairement à l'étude de cohorte mentionnée ci-dessus sur laquelle plusieurs analyses ont été réalisées, il s'agit ici de plusieurs études sur des individus différents, à des endroits différents. Un premier gros contingent d'études porte sur le lymphome non-Hodgkinien (dont le myélome multiple) et les leucémies. Là encore, la grande majorité des résultats est négative. Parmi celles qui concluent à une association statistiquement significative, figure celle de De Roos (2003) qui fait une méta-analyse de trois études cas-témoins réalisées dans le Midwest des États Unis. Les conditions de cette étude sont satisfaisantes (nombre de sujets, ajustements en particulier sur les autres pesticides, deux types de régression). L'exposition au glyphosate est associée significativement au lymphome non-Hodgkinien (LNH) pour l'une des deux régressions mais pas l'autre. On trouve aussi une étude multicentrique menée au Canada (McDuffie, 2001) montrant un lien statistiquement significatif entre une exposition de plus de 2 jours par an et le LNH (plus précisément le myélome multiple), cependant sans ajustement sur les autres pesticides. Une relation statistiquement significative glyphosate-LNH a aussi été mise en évidence dans une autre méta-analyse (Hardell, 2002) mais la puissance de cette étude est limitée. En Suède, Eriksson (2008) présente les résultats d'une étude cas-témoins qui montre des associations significatives en analyse univariée (et non significative en analyse multivariée) et quand on prend en compte une exposition de plus de 10 jours. Des relations significatives ont été trouvées pour d'autres lymphomes, mais sans ajustement sur les autres pesticides. D'autres cancers hématopoiétiques (Hodgkin, leucémie, notamment chez l'enfant) et d'autres cancers solides (œsophage, estomac, cerveau, sarcome des tissus mous, prostate) ont été étudiés, mais aucune association avec le glyphosate n'a été mise en évidence. Ces études disposaient d'une faible puissance cependant.

Enfin, une méta-analyse incluant six études (LNH et glyphosate) dont celles citées précédemment conclut à une association statistiquement significative (Schinasi, 2014).

Le CIRC conclut, concernant les travaux épidémiologiques, que les études cas-témoins aux USA, au Canada et en Suède montrent un risque augmenté de LNH associé au glyphosate, ce qui n'est pas le cas de la cohorte AHS. Pour les autres cancers, aucune association n'a été mise en évidence.

La lecture du premier rapport du BfR (*RMS: Germany Co-RMS: Slovakia. Renewal Assessment Report, 18 December 2013, Revised 29, January 2015, 31 March 2015 : Glyphosate*) montre que l'analyse de la littérature épidémiologique produite par ce dernier est en accord avec celle du CIRC. Les études retenues pour l'évaluation sont les mêmes, et les interprétations sont concordantes.

Ceci est relevé par le deuxième rapport du BfR (*RMS: Germany. Renewal Assessment Report. 31 August 2015. Glyphosate. Addendum 1 to RAR. Assessment of IARC Monographs*) portant sur la reprise de l'expertise du CIRC et l'analyse des différences des avis portés sur le classement du glyphosate. Le BfR note les difficultés liées aux études épidémiologiques, rejoignant ce qui est dit en introduction de cette partie, en rajoutant le problème de l'évolution de la définition des LNH (comme pour les myélomes multiples qui n'ont pas toujours été considérés comme des LNH) au cours du temps qui rend difficile la comparaison des études. Une autre remarque du BfR à prendre

en considération est le fait que, l'épidémiologie étant réalisée en situation réelle, l'exposition au glyphosate n'est pas totalement contrôlée, notamment en raison de la formulation de cette substance (ajout de surfactants), ce qui signifie que ce qui est testé dans ces études n'est pas le glyphosate seul.

Ce qui fait la différence dans les appréciations relatives des deux comités d'experts c'est, comme souvent dans l'interprétation des études épidémiologiques, les poids respectifs de la précaution scientifique (en absence de certitude on ne conclut pas à la nocivité d'un produit) — c'est l'attitude du BfR — et la précaution sanitaire (que l'on retrouve dans le principe de précaution : en présence de présomption, on met en garde contre un danger, même si cette mise en garde est exagérée) — c'est l'attitude du CIRC.

En résumé, les études épidémiologiques (même les plus puissantes, notamment l'étude de cohorte et les grandes études cas-témoins réunies en méta-analyse) donnent des résultats non homogènes (associations statistiquement significatives, pas d'association), manquent souvent de puissance, présentent des biais (nombreux pour certaines). Par ailleurs, la définition de l'indicateur sanitaire n'est pas constante dans le temps, l'exposition est imparfaitement connue (dosage mais aussi multi-exposition car le glyphosate ne se présente pas seul dans les produits utilisés par les individus).

Le niveau de preuve est considéré comme limité chez l'homme par le CIRC, l'évaluation européenne considère quant à elle que l'association est très limitée et qu'on ne peut conclure à une relation causale.

3.2 Données de cancérogenèse expérimentale sur le glyphosate

Si le corpus de données épidémiologiques utilisées est le même pour l'évaluation européenne et le CIRC, le référentiel d'études expérimentales prises en compte par le CIRC diffère de celui de l'évaluation européenne: 3 vs 6 études long terme chez la souris et 7 vs 10 études long terme chez le rat.

- Pour établir son évaluation, le CIRC retient :
 - un effet cancérogène sur le rein en se basant sur une étude (Knezevich et al 1983) de cancérogénicité orale sur la souris CD-1, montrant un excès (tendance positive) d'adénomes et de carcinomes tubulaires rénaux uniquement chez les mâles, considérant qu'il s'agit d'une tumeur inhabituelle. Le GECU note que cette tendance pourrait être tributaire des cas observés à la plus forte dose (4841 mg/kg pc/j) pouvant être à l'origine d'une toxicité excessive⁴. D'après la base de données publiée par Charles River (Spontaneous Neoplastic Lesion in the CrI:CD-1@BR Mouse 1995, Spontaneous Neoplastic Lesions in the CrI:CD-1(ICR) Mouse in Control Groups from 18 Month to 2 year Studies 2005) cette tumeur est plus rarement observée chez les femelles (0,03% pour les adénomes et pour les carcinomes) que chez les mâles (0,2% pour les adénomes et 0,14% pour les carcinomes)

⁴ Le document guide déclinant la ligne directrice n°451 de l'OCDE (*Draft guidance document n° 116 on the design and conduct of chronic toxicity and carcinogenicity studies supporting TG 451, 452 & 453, 17 Dec 2010*), précise que la robustesse d'une étude de cancérogenèse ou de toxicité chronique, notamment celle de cancérogénicité, est liée à la démonstration de l'adéquation des doses sélectionnées dans l'étude pour mettre en évidence un ou des effet(s), sans donner lieu à des résultats faussement négatifs (en lien avec la sélection de doses trop faibles) ou à des résultats faussement positifs (du fait d'une saturation du métabolisme, de l'homéostasie etc...) qui peuvent compromettre l'évaluation du risque pour l'homme.

Le RAR UE confirme la tendance positive observée (mais note l'absence de différence significative des incidences tumorales) non seulement dans cette étude mais également chez les mâles de 2 autres études de cancérogénicité orale non examinées par le CIRC, l'une sur la lignée CD-1 (Sugimoto 1997) et l'autre sur la lignée Swiss (Kumar 2001) ; dans ces dernières, la comparaison inter lots (test exact de Fischer) ne révèle pas de différence statistiquement significative. Dans ces 3 études, aucun effet n'est observé chez les femelles. Par ailleurs, aucun effet cancérogène rénal n'est rapporté dans 2 autres études par voie orale à long terme sur la souris CD1 (Atkinson 1993 et Wood 2009), ni dans celles menées sur le rat.

Adoptant une procédure fondée sur le poids de l'évidence, entérinée lors de la peer review, l'EFSA souligne que la seule tendance significative (la comparaison par paire ne montrant pas d'effet) est contrebalancée :

- par le manque de cohérence des résultats entre les diverses études expérimentales,
- par la faible augmentation de l'incidence tumorale uniquement à des doses proches ou supérieures à la dose limite de 1000 mg/kg pc/j recommandée par l'OCDE pour les tests de toxicité chronique et de cancérogenèse ce qui ne permet donc pas d'exclure un effet confondant lié à un excès de toxicité,
- par l'observation d'incidences de tumeurs rénales se situant dans la gamme des valeurs historiques du laboratoire d'essai,
- et par l'absence de lésions pré-néoplasiques.

- un excès d'hémangiosarcomes (tendance positive) chez les mâles d'une étude de cancérogénicité orale sur souris CD-1 (Atkinson 1933).

Le RAR UE confirme la tendance positive observée non seulement dans cette étude mais aussi chez les mâles d'une autre étude de cancérogénicité orale sur la lignée CD-1 (Sugimoto 1997) non examinée par le CIRC et note l'absence de différence significative des incidences tumorales dans les 2 études. L'EFSA émet les mêmes remarques que celles mentionnées ci-dessus pour les tumeurs rénales.

- un excès d'adénomes des ilots pancréatiques (différence significative pour 1 ou plusieurs lots sans tendance positive, ni progression vers la malignité) chez les mâles de 2 études de cancérogénicité orale sur le rat Sprague-Dawley (Stout et al 1990 et Lankas et al 1981).

Le RAR UE confirme l'absence de tendance positive pour l'incidence des adénomes dans ces 2 études et l'excès significatif d'adénomes uniquement chez les mâles à plus faible dose dans les 2 études. Il signale également un excès de l'incidence combinée des adénomes/carcinomes à la plus faible dose et une tendance positive pour les carcinomes pancréatiques uniquement chez les mâles.

- un excès (tendance positive) d'adénomes hépatocellulaires sans signes de progression maligne chez les mâles d'une étude de cancérogénicité orale sur le rat Sprague Dawley (Stout et al 1990)

Le RAR UE confirme la tendance positive pour l'incidence des adénomes. L'EFSA souligne des divergences d'interprétation principalement liée aux méthodes statistiques d'évaluation : la comparaison par paires (test exact de Fisher unilatéral, inégalité de Bonferroni pour l'incidence des lésions néoplasiques ou non, analyse de Peto pour les résultats histopathologiques) ne met pas en évidence d'effet significatif, alors que le test de tendance de Cochran-Armitage, utilisé par le CIRC, conclut à des effets significatifs. A cet égard, l'EFSA indique que la planification du plan expérimental incluant notamment les procédures d'analyse statistiques représente un élément clé pour juger de la qualité d'une étude et donc que toute méthode d'analyse statistique divergeant de celle des auteurs doit être restreinte et correctement justifiée.

Le CIRC indique également :

- un excès (tendance positive confirmée par le RAR UE) d'adénomes thyroïdiens à cellules C chez les femelles d'une étude de cancérogénicité orale sur le rat Sprague-Dawley (Stout et al 1990),
 - l'absence d'augmentation significative de l'incidence des tumeurs dans deux études de cancérogénicité orale sur le rat Wistar et Sprague Dawley (JMPR 2006),
 - la non prise en compte d'études de cancérogénicité orale sur le rat jugées inadéquates (Séralini et al 2014 ; JMPR 2006) ou peu documentées (Chruscielska et al 2000).
- Pour établir son évaluation, le RAR UE se base sur les mêmes études que le CIRC, auxquelles s'ajoutent 6 études réglementaires de cancérogénicité (3 sur la souris et 3 sur le rat), montrant :
 - un excès de lymphomes malins (tendance positive) chez les mâles et les femelles dans une étude de cancérogénicité orale sur la souris Swiss (Kumar 2001). Considérant l'augmentation marginale de l'incidence tumorale à la plus forte dose testée (dans la fourchette des témoins historiques), la susceptibilité de la lignée Swiss, l'absence d'effets similaires dans les autres études de cancérogénicité (4 sur la souris et 6 sur le rat), la preuve d'effet cancérogène a été jugée limitée. De plus aucun excès de lymphomes n'a été mis en évidence dans 2 études sur la souris CD-1 (Wood et al 2009, Sugimoto 1997) et dans 3 études sur le rat Wistar (Suresh 1996, Wood 2009) et Sprague-Dawley (Enomoto 1997). Par ailleurs l'EFSA remet en question la validité de l'étude de Kumar 2001, considérant qu'une infection virale peut retentir sur la survie et l'incidence des tumeurs, notamment des lymphomes.
 - Au bilan, le CIRC et le RAR UE fondent l'évaluation des données de cancérogenèse expérimentale sur des critères semblables, de sorte que l'interprétation des résultats des études examinées conjointement par les 2 institutions ne fait l'objet d'aucune divergence majeure. En revanche, le processus d'utilisation des conclusions pour établir le classement diffère notablement :

Le CIRC, conformément aux principes qu'il a édictés, accorde une place exclusive à l'occurrence d'une tendance positive pour l'incidence tumorale tandis que le système européen prend également en considération la démonstration de différences significatives entre les lots exposés et les témoins ainsi que la cohérence des résultats dans le cadre d'une analyse du poids de l'évidence (cf point 5.1.2 ci-dessus). Cette divergence explique en partie les propositions différentes de classification :

 - pour ce qui concerne les tumeurs rénales chez la souris mâle, les 2 institutions s'accordent sur l'existence d'une tendance positive mais l'évaluation européenne estime que cette observation est insuffisante pour classer le glyphosate compte tenu de l'absence de différence significative entre l'incidence tumorale des animaux exposés et celle des témoins, la possibilité d'un effet dû à une toxicité excessive aux fortes doses, et la non reproductibilité de l'effet dans d'autres études,
 - pour ce qui concerne les hémangiosarcomes chez la souris mâle, les 2 institutions s'accordent également sur une tendance positive, mais le BfR ne retient pas cet effet pour le classement compte tenu de l'absence de différence significative de l'incidence tumorale entre animaux exposés et témoins et l'existence de taux spontanés élevés de ce type de tumeur dans les séries historiques,
 - pour ce qui concerne les tumeurs bénignes des îlots pancréatiques chez le rat mâle, les 2 institutions s'accordent sur l'absence de tendance positive, de progression maligne et le BfR

précise que les différences significatives ne sont observées qu'aux faibles doses,

- pour ce qui concerne les tumeurs bénignes du foie chez le rat mâle et de la thyroïde chez le rat femelle, les 2 institutions s'accordent sur l'absence de progression maligne.

Au total, la revue des données de cancérogenèse expérimentale montre un lien entre l'exposition au glyphosate et l'occurrence de quelques types de tumeurs, mais généralement limitée à un seul sexe et selon les cas sur des lignées sensibles ou après exposition à de fortes doses. **Au vu de cet ensemble de résultats, le niveau de preuve de cancérogénicité chez l'animal peut être considéré comme relativement limité.**

L'EFSA conclut à l'absence d'effet cancérogène du glyphosate chez le rat et la souris sur la base de l'absence de différence significative des incidences objectivables par les tests statistiques de comparaison par paire, l'absence de concordance des résultats expérimentaux, les faibles augmentations d'incidences tumorales exclusivement à des niveaux de doses proches ou supérieures à la dose limite de l'OCDE ou à la dose maximale tolérée et se situant dans la gamme des taux historiques, ainsi que l'absence de lésions pré-néoplasiques. Au final, les tendances significatives uniquement mises en évidence au moyen du test de tendance ne sont pas jugées comme concluantes par l'EFSA au vu des considérations relevant du poids de la preuve.

3.3 Données mécanistiques sur le glyphosate

Les conclusions sur l'absorption, distribution, métabolisme et excrétion (ADME) et sur les perturbations métaboliques potentiellement induites par le glyphosate sont partagées par les trois institutions.

En revanche, les données de génotoxicité et mutagenèse sont traitées différemment par le CIRC.

3.3.1 Données ADME

- **Absorption** : Les résultats et les conclusions rapportés par le CIRC concordent avec ceux du RAR UE. Chez le rat l'absorption intestinale est de 15 à 36% selon les doses administrées et les études. Le CIRC mentionne une publication rapportant une diminution de la perméabilité paracellulaire induite par une faible concentration de glyphosate (< 10 µg/mL) pouvant contribuer à une perturbation de l'immunité de la barrière intestinale chez le jeune. Des expérimentations s'avèrent nécessaire pour confirmer cette observation.
- **Distribution et métabolisme** : Aucune différence notable n'apparaît entre les deux évaluations même en ajoutant deux articles non mentionnés dans le RAR UE, faisant notamment état d'une accumulation rénale du glyphosate. Le glyphosate est faiblement métabolisé en AMPA et se trouve majoritairement excrété sous forme inchangée dans l'urine. Un effet inducteur sur l'activité CYP3A4 et CYP1A2 sur cellules HepG2 et Hep3B est rapporté (Gasnier et al 2010) par le CIRC mais non commenté dans le RAR UE.
- **Excrétion** : L'évaluation du CIRC est similaire à celle du RAR UE.

A noter que les informations relatives à la cinétique chez l'homme exposé à des formulations ne peuvent être appréhendées par les études épidémiologiques.

3.3.2 Perturbations endocriniennes

Les résultats positifs ou négatifs et les conclusions présentés par le CIRC sont validés par le RAR UE :

- Les résultats positifs portent sur la régulation transcriptionnelle des récepteurs estrogènes ainsi que l'activité aromatasase, incluant :
 - un effet sur la prolifération de cellules T4/D et l'induction des gènes ERa et ERb (Thongprakaisang et al., 2013). Le RAR UE note cependant l'absence de cancérogenèse mammaire dans les expérimentations sur le rat,
 - une diminution de l'activité aromatasase dans la lignée embryonnaire humaine 293 et dans les microsomes issus de testicules de cheval, études effectuées avec du Roundup (Benachour et al 2007).

Cependant des résultats opposés ont été publiés sur ces mêmes systèmes de régulation, explorés avec des lignées cellulaires différentes:

- les formulations à base de glyphosate diminuent la transcription des gènes codant pour les récepteurs androgènes dans les cellules MDA-MB453, l'effet étant moindre pour le glyphosate seul (Gasnier et al 2009),
 - aucun effet n'est mis en évidence sur les cellules JEG3 (Richard et al 2005),
 - aucun effet sur la transcription des gènes codant pour ERa et ERb n'est mis en évidence sur les cellules CHO-K (Kojima et al 2004, 2010),
 - aucun effet sur la stéroïdogénèse n'est mis en évidence sur la lignée MA-10 de souris (Forgacs et al 2012).
- D'autres effets négatifs sont rapportés :
 - aucun effet sur la synthèse de vitellogénine (Xie et al 2005),
 - aucun effet sur la régulation de PXR dans les cellules CHO-K1 (Kojima et al 2010) ni sur le récepteur Ah dans les cellules Hepa1c1c7 (Takeuchi et al 2008),
 - aucun effet sur le développement de la crête neurale chez la grenouille (Paganelli et al 2010).

En conclusion un effet peut être suspecté sur la perturbation endocrinienne des voies dépendantes de la régulation œstrogénique, mais d'autres expérimentations sont nécessaires pour consolider cette hypothèse. Par ailleurs, des expérimentations sans *a priori* pourraient s'avérer utiles pour explorer les effets du glyphosate sur d'autres voies de régulation.

Il est à noter que le glyphosate a été inclus dans le programme de recherche sur les perturbateurs endocriniens de l'US-EPA (EDSP : Endocrine Disruptor Screening Program) afin d'évaluer, par l'intermédiaire d'une batterie de tests *in vivo* et *in vitro*, sa capacité à interagir avec les voies endocriniennes œstrogéniques, androgéniques et thyroïdiennes. Sur la base de l'ensemble des données, l'US-EPA a conclu qu'il était peu probable que le glyphosate interagisse *via* ces voies (US-EPA, 2015).

3.3.3 Effets génotoxiques

L'évaluation du potentiel génotoxique et/ou mutagène repose sur une panoplie d'essais à court terme : essais *in vitro* sur des systèmes bactériens ou cellulaires (cellules de rongeurs, humaines, autres organismes) et *in vivo*, réalisés ou non selon les lignes directrices OCDE (quand elles existent). Globalement, les tests *in vitro* représentent des alertes quant au potentiel génotoxique/mutagène et permettent d'identifier des pistes mécanistiques. Les tests *in vivo* confirment ou infirment ces alertes. Des analyses montrent que le modèle rongeur et non rongeur est prédictif aux alentours de 71 % pour l'homme, dans le cas du médicament (Olson et al. *Regul Toxicol and Pharmacol* 2000,32, 56-67). En conséquence le mécanisme d'action toxique, lorsqu'il est admis par la communauté scientifique, représente un argument fort de prédictivité inter-espèces.

La base de données du CIRC sur les mécanismes de cancérogenèse du glyphosate, étudiés d'après des essais à court terme, ne prend pas en compte les résultats des études réalisées par les industriels et rapportées dans le rapport d'évaluation européen. Il faut noter que le RAR UE a intégré dans son évaluation la revue récente de Kier & Kirkland (2013), experts en mutagenèse et cancérogenèse, mais qui n'a pas été prise en compte par le CIRC, considérant que ces informations ne sont pas issues de rapports publiés ou acceptés pour publication dans la littérature scientifique ouverte, ni de rapports gouvernementaux disponibles publiquement. En conséquence ces données non publiées ne remplissaient pas les critères d'inclusion du CIRC.

- Etudes citées par le CIRC et retenues dans le RAR UE : résultats positifs

- Tests *in vitro* :

- Induction de cassures de l'ADN détectées par le test des comètes⁵ (i) sur différentes lignées de cellules de mammifères sans activation métabolique (Mañas et al 2009a, Alvarez-Moya et al 2014, Monroy et al 2005, Koller et al 2012), avec et sans activation métabolique (Mladinic et al 2009), (ii) chez divers poissons (Moreno et al 2014, Guilherme et al 2012, Lopes et al 2014, Alvarez-Moya et al 2014), et (iii) chez les plantes (Alvarez-Moya et al 2011).

- Induction d'aberrations chromosomiques *in vitro* (i) dans les lymphocytes humains exposés à l'AMPA (Mañas et al 2009b) mais négatif avec le glyphosate sans activation métabolique (Mañas et al 2009a), (ii) dans les lymphocytes de bovins avec activation métabolique (Lioi et al 1998) et (iii) chez les plantes (Siddiqui et al 2012, Frescura et al 2013).

- Formation de micronoyaux *in vitro* sur cellules CHO avec métabolisation et résultat positif avec l'AMPA, avec et sans métabolisation (Roustan et al 2014).

- Induction d'échanges de chromatides sœurs (SCE) *in vitro* dans les lymphocytes humains (Bolognesi et al 1997) dont l'interprétation en termes de prédiction de la génotoxicité est débattue par les auteurs.

⁵ Le test des comètes détecte des cassures simple ou double-brins de l'ADN ainsi que des sites alcali-sensibles (pour l'essai en milieu alcalin). Cet essai est fréquemment utilisé par les experts en génotoxicologie et peut être implémenté avec l'utilisation d'ADN glycosylases reconnaissant les purines oxydées (FPG issu d'*E coli* ou hOGG1 l'homologue humain). Une ligne directrice OCDE a été publiée en 2014 pour l'essai des comètes *in vivo*.

■ **Tests *in vivo* :**

- Cassures de brins d'ADN (test d'éluion alcaline) à 4h (négatif à 24h) dans les cellules rénales et hépatiques de souris traitées par voie intrapéritonéale à 300 mg/kg (Bolognesi et al 1997).
- Formation de micronoyaux *in vivo* dans la moelle osseuse après deux injections par voie intrapéritonéale, à 24 heures d'intervalle (Bolognesi et al 1997, Mañas et al 2009a).

Remarque : Les résultats positifs sont discutés dans le RAR UE qui module l'interprétation en fonction de considérations sur :

- l'emploi de concentrations élevées induisant une toxicité avérée pouvant être source d'artéfacts lors de l'analyse des cassures par le test des comètes,
- le non suivi des lignes directrices OCDE avec des déviations plus ou moins importantes.

Cependant des systèmes biologiques non validés en termes d'évaluation des risques pour la santé humaine, mettent en évidence des résultats positifs dans le test des comètes *in vitro*, parfois à de faibles concentrations (Alvarez-Moya et al 2014 avec 0,12 µg/ml ; Koller et al 2012 avec 20 µg/ml).

● **Etudes prises en compte dans le RAR UE : résultats négatifs**

■ **Tests *in vitro* :**

- Pas d'effet mutagène dans 16 tests d'Ames valides.
- Pas d'effets mutagènes dans 3 tests de mutation génique sur cellules de mammifère : 2 études sur lymphome de souris (Jensen 1991, Clay 1996) et une étude sur cellules CHO (Li 1983).
- Pas d'effet dans le Rec assay, un test de détermination de l'induction transcriptionnelle du régulon SOS chez les entérobactéries provoquée par des perturbations directe ou indirecte de la réplication de l'ADN (Akanuma, 1995).
- Absence d'induction de synthèse non programmée de l'ADN (test UDS) *in vitro* avec les cellules CHO (Li and Long 1988) alors que l'on pourrait s'attendre à un résultat positif si le glyphosate induisait la production d'adduits à l'ADN reconnus par le système d'excision de nucléotides. Aucun article n'a démontré la présence d'adduits et de plus une étude structure-activité indique une absence d'effet direct de liaison du glyphosate à l'ADN. Ce résultat négatif est en accord avec une absence d'adduits à l'ADN.

■ **Tests *in vivo* :**

- Pas d'effet dans le test de mutation létale dominante chez la souris (Wrenn et al 1980, cité dans EPA 1980) et le rat (Suresh 1992).
- Pas d'induction d'aberrations chromosomiques après exposition unique par voie intrapéritonéale chez le rat (Li and Long 1988).
- Pas d'induction de micronoyaux dans la moelle osseuse de souris après exposition unique par voie intrapéritonéale (Rank et al 1993).
- Pas d'induction d'aberrations chromosomiques chez les plantes (oignon) après exposition au glyphosate mais augmentation significative avec le Roundup (Rank et al. 1993).
- Pas d'induction de micronoyaux chez les plantes (*Vicia faba*) (De Marco et al 1992).

- **Etudes prises en compte dans le RAR UE et cités par le CIRC : résultats négatifs**
 - **Tests *in vitro* :**
 - Test de synthèse non programmée de l'ADN (test UDS) *in vitro* sur hépatocytes de rat (Rossberger 1994).
 - Tests d'aberrations chromosomiques sur cellules de mammifères et lymphocytes humains (Van de Waart 1995, Wright 1996, Kyomu 1995, Clay 1996, Jensen 1991).
 - **Tests *in vivo* :**
 - Tests du micronoyau sur moelle osseuse de rongeur (Jensen 1991, Suresh 1993, Fox and MacKay 1996, Honarvar 2008, Patel 2012, Roth 2012, Flügge 2009, Carvalho and Marques 1999, Durward 2006, Costa KC 2008, 2010).
 - Test d'aberrations chromosomiques sur moelle osseuse de rongeur (Suresh 1994).

En conclusion, sur les systèmes d'essai *in vivo* mis en œuvre, on note l'absence d'induction significative d'aberrations chromosomiques (micronoyaux ou anomalies structurales par l'analyse de métaphases) au niveau de la moelle osseuse de rongeurs, l'absence d'adduits à l'ADN en détection par post-marquage, et l'absence d'effet dans le test de mutation létale dominante chez le rat. Seule l'étude de Bolognesi et al (1997), utilisant des souris traitées par voie intrapéritonéale à la dose de 300 mg/kg a montré des résultats significatifs (élué alcaline positive 4h après le traitement mais négative après 24h ; induction de micronoyaux mais augmentation très modeste). Cette publication qui n'a pas été retenue par le BfR est critiquable en particulier du fait du niveau de dose maximal utilisé qui apparaît excessif au vu de la DL₅₀ annoncée.

Par ailleurs, l'examen de la littérature rend compte de résultats *in vitro* contradictoires qui peuvent pour partie s'expliquer sur la base d'un différentiel de systèmes d'essai, de modèles cellulaires, de concentrations de glyphosate, de temps de traitement, de qualité du protocole... En particulier, le test des comètes *in vitro* a montré des résultats statistiquement significatifs dans différents modèles cellulaires. Si la quasi-totalité des essais *in vivo* conduisent à des résultats non statistiquement significatifs, on ne dispose pas de résultats de test des comètes *in vivo*, qui semble pourtant être le paramètre biologique le plus sensible. En conséquence, il pourrait être utile de réaliser un test des comètes *in vivo* sur les organes cibles définis (rein et foie).

3.3.4 Stress oxydant et inflammation

L'effet inducteur de cassures de l'ADN, mis en évidence par l'essai des comètes *in vitro*, pourrait s'expliquer par la production d'un stress oxydant induit par le glyphosate.

- **Résultats positifs cités par le CIRC et retenus par le BfR**
 - Mladinic et al. (2009) ont évalué le potentiel génotoxique et oxydant du glyphosate *in vitro* sur des lymphocytes humains, avec et sans activation métabolique (S9). Plusieurs types d'essais (Ferric-reducing ability of plasma, i.e. FRAP et thiobarbituric acid reactive substances, i.e. TBARS) ainsi que le test des comètes modifié (présence de hOGG1) ont été réalisés pour évaluer le potentiel oxydant du glyphosate et son impact sur l'ADN.

Au cours des essais comètes, de très faibles augmentations non dose-reliées du %"Tail Intensity"⁶ par rapport au contrôle ont été observées, avec et sans activation métabolique, sans réelle potentialisation en présence de hOGG1. Par la méthode FRAP, des augmentations ont été notées uniquement à la plus forte concentration de 580 µg/mL indépendamment de l'activation métabolique, tandis que les valeurs de TBARS ont augmenté de manière significative. Quelle que soit la méthode appliquée, aucun effet dose-dépendant net n'a été observé.

- Astiz et al. (2009a) rapportent une étude *in vivo* chez le rat analysant le stress oxydant dans divers organes après injection intrapéritonéale de glyphosate ; ainsi des indications d'un stress oxydant sont retrouvées dans le plasma, le foie, le cerveau et le rein des rats exposés.

Concernant un effet pro-inflammatoire, des résultats positifs sont rapportés :

- Nakashima et al (2002) exposition de lymphocytes périphériques humains *in vitro* avec modification de profil des cytokines pro inflammatoires.
- Kumar (2014) : instillation intranasale d'éluat d'échantillons d'air prélevé sur des exploitations agricoles et de glyphosate chez la souris.

• **Résultats positifs cités par le CIRC et non retenus dans le RAR UE**

Plusieurs articles rejetés par le RAR UE du fait de manque de données sur la pureté du lot testé, de l'emploi d'une formulation et non de la substance active ou encore l'absence de certains témoins :

- Gehin et al. (2005) et Kwiatkowska et al. (2014) qui n'indiquent pas la pureté du glyphosate testé,
- Elie-Caille et al. (2010) qui ne procèdent pas à la quantification de la fluorescence induite par les ROS sur un fluorochrome. On notera cependant qu'un article du même auteur en 2012 avec une technique très différente (AFM) aboutit à la même conclusion d'un stress oxydant sur des cellules cultivées *in vitro*,
- Astiz et al (2013) qui explorent l'inflammation dans les organes comme les testicules du rat; le RAR UE indique que le glyphosate est utilisé en combinaison avec des pesticides et non seul et invalide la conclusion du CIRC,
- George et al (2010) qui proposent des résultats sur une formulation et non le glyphosate seul,
- Bolognesi et al. (1997), article non retenu par le RAR UE ;

• **Résultat négatif cité par le CIRC et retenu dans le RAR UE**

- Chaufan et al. (2014), avec cependant la valeur de la pureté du glyphosate non communiquée.

⁶ Le %Tail Intensity est un paramètre de quantification de l'ADN fragmenté ayant migré.

• **Autres articles**

- La revue de Slaninova (2009)⁷ sur le stress oxydant généré par plusieurs groupes de pesticides chez le poisson mentionne 2 études effectuées avec le Roundup conduisant à l'induction d'un stress oxydant faible. L'étude de transcriptomique de Uren Webster & Santos (2015) conduite chez la truite avec du glyphosate et du Roundup a montré des modifications transcriptionnelles dans le foie, affectant des composants du système redox et un certain nombre de protéines de réponse au stress, ainsi que l'induction de mécanismes de compensation.
- Nagib et al., 2008 ont montré par approche protéomique que le glyphosate induisait un stress oxydant dans les feuilles de riz.

Conclusion : D'après les données disponibles dans les études chez le rat et la souris, il n'y a pas d'indication nette d'un effet immunosuppresseur du glyphosate.

En revanche, un effet pro-oxydant non dose-dépendant du glyphosate est retrouvé dans différents systèmes *in vitro* sur cellules humaines. Des résultats négatifs sont également rapportés. Parallèlement, un seul article évoque ce type de mécanisme d'action *in vivo* chez le rat mais l'augmentation du « stress » oxydant a été observée en association avec des effets cytotoxiques/dégénératifs des organes étudiés (Astiz et al 2009a). Par ailleurs un stress oxydant est également rapporté chez des poissons exposés au Roundup (Slaninova et al, 2009).

Globalement, les preuves pour affirmer qu'un mécanisme oxydant a réellement lieu *in vivo* après exposition au glyphosate, et que celui-ci est « intrinsèque » (c'est-à-dire directement induit par le glyphosate) sont insuffisantes mais on ne peut l'exclure. Cet effet pourrait être à l'origine de l'induction de cassures de brins d'ADN mis en évidence dans les tests des comètes *in vitro*.

3.3.5 Commentaires sur les conclusions en génotoxicité/mutagenèse :

A- Tout d'abord, concernant les résultats positifs cités par le CIRC :

- **aberrations chromosomiques et de micronoyaux *in vitro*** : Un test négatif (Mañas et al 2009) et 4 tests *in vitro* positifs sur lymphocytes humains (Mladinic et al, 2009), sur des lymphocytes de bovins (Lioi et al, 1998), sur des plantes (Frescura et al, 2013 ; Siddiqui et al, 2012) et sur des cellules CHO (Roustan et al, 2014).

- **échange de chromatides sœurs** : ce test a été récemment retiré des lignes directrices de l'OCDE, toutefois ce processus est un indicateur de remaniements chromosomiques principalement lors d'interférences avec le système de réplication/recombinaison homologue.

L'induction d'échanges de chromatides sœurs est considérée comme ayant moins de poids que l'induction de paramètres tels que mutations ponctuelles ou aberrations chromosomiques.

- **fragmentation de l'ADN dans les essais comètes *in vitro*** : ce test est sujet aux variations liées à l'environnement expérimental, aux modèles souvent non conventionnels (poissons, plantes,...), aux doses trop élevées (souligné par le RAR UE)... C'est un révélateur d'une altération primaire de l'ADN très couramment utilisé dans le domaine de la génotoxicité et réparation des cassures de l'ADN. Les résultats positifs rapportés nécessitent cependant une confirmation avec une approche *in vivo* sur différents tissus comme par exemple les cellules hépatiques et rénales.

⁷ Article avec résultats positifs, cité par le CIRC, mais non mentionné dans le RAR UE.

B- Mécanisme d'action (MoA) possible :

La question de l'induction d'un stress oxydant a été posée. Un effet positif est retrouvé *in vitro* sur cellules humaines et d'autres systèmes comme les poissons et un seul article (accepté par le RAR UE) évoque ce type de MoA *in vivo* (Astiz et al 2009a). Parallèlement, des résultats négatifs sont aussi rapportés.

Globalement, nous n'avons pas assez de preuves pour affirmer qu'un mécanisme oxydant se déroule *in vivo*, et que celui-ci est « intrinsèque » (c'est-à-dire directement induit par le glyphosate et non pas issu de conditions expérimentales drastiques en particulier en termes de niveaux excessifs de doses).

4 Conclusions

La comparaison des référentiels des études utilisées pour les évaluations montre que le CIRC se fonde exclusivement sur les articles publiés dans la littérature scientifique, en procédant à une analyse critique de la qualité et de la validité des méthodes et des résultats présentés.

La procédure d'évaluation européenne se base prioritairement sur les études expérimentales requises par le règlement (CE) n° 1107/2009, généralement conduites en respectant les lignes directrices édictées par l'OCDE et les BPL. Cette évaluation est enrichie par une revue de la littérature scientifique quand il s'agit de la réévaluation réglementaire décennale d'une substance intégrée dans des produits faisant l'objet d'une autorisation, ce qui est le cas du glyphosate.

Cette hétérogénéité du socle de données peut expliquer, au moins en partie, la différence entre les conclusions de l'évaluation européenne et celles du CIRC.

Concernant les critères d'interprétation des études épidémiologiques, expérimentales et mécanistiques, le CIRC se fonde principalement sur une analyse critique des publications pour déterminer la "force de l'évidence" (lien de causalité entre l'exposition aux substances et les effets) et les mécanismes d'action en vue d'étayer la plausibilité d'un danger pour l'homme.

La procédure européenne suit le même schéma mais intègre, au titre d'une analyse du "poids de la preuve", des critères supplémentaires pour moduler la présomption d'un effet cancérigène pour l'homme : l'analyse consiste à pondérer une série d'éléments à l'appui ou à l'encontre de la suspicion d'un effet cancérigène pour l'homme, en analysant pour chacun le spectre et la cohérence des résultats disponibles. Des compléments d'information sont généralement demandés dans le but d'arriver à des conclusions qui puissent fonder sans contestation les décisions des autorités.

Ces critères additionnels utilisés pour la classification européenne sont pour partie pris en compte par l'expertise du CIRC, mais avec un poids différent, ce qui représente un autre paramètre contribuant à expliquer la différence entre les conclusions de l'évaluation européenne et celles du CIRC.

L'EFSA souligne également les divergences d'interprétation des analyses statistiques utilisées pour évaluer les données de cancérogénicité expérimentale et l'utilisation des données relatives aux témoins historiques.

Compte tenu du large spectre de données disponibles sur le glyphosate, l'EFSA considère comme appropriée l'adoption d'une méthode d'analyse du poids de la preuve.

Les résultats des études épidémiologiques ne sont pas homogènes, un manque de puissance et/ou des biais sont relevés. Les expositions à un produit formulé défini ne sont pas renseignées précisément, à la fois qualitativement (exposition à quels produits) et quantitativement (niveau, fréquence d'exposition).

En conséquence, le niveau de preuve pour associer le glyphosate à un risque augmenté de lymphome non-Hodgkinien est limité chez l'homme.

La revue des données de cancérogenèse expérimentale chez l'animal montre un lien entre l'exposition au glyphosate et l'occurrence de quelques types de tumeurs, mais généralement limitée à un seul sexe et selon les cas sur des lignées sensibles ou à fortes doses.

Au vu de l'ensemble des résultats, le niveau de preuve de cancérogénicité du glyphosate chez l'animal peut être considéré comme relativement limité.

Il est peu probable que le glyphosate ait un effet potentiel sur la perturbation endocrinienne des voies dépendantes de la régulation œstrogénique ; des études complémentaires pourraient confirmer cette hypothèse.

Dans son analyse des nombreuses études disponibles, le groupe de travail a noté que la totalité des essais de génotoxicité réalisés *in vitro* et *in vivo* dans le cadre réglementaire conduisent à des résultats négatifs ; cependant l'examen de la littérature rend compte pour les essais réalisés *in vitro* de résultats contradictoires et en particulier en ce qui concerne un essai des comètes *in vitro*. Au vu de l'ensemble des résultats, le niveau de preuve de la génotoxicité du glyphosate chez l'animal peut être considéré comme relativement limité, en revanche des éléments complémentaires devront être fournis en ce qui concerne les préparations contenant du glyphosate.

Sur le plan de l'étude des mécanismes d'action conduisant à la toxicité, il convient également de souligner que certaines études témoignent d'un stress oxydant, lequel nécessiterait une investigation complémentaire. En effet, les preuves pour affirmer qu'un mécanisme oxydant a réellement lieu *in vivo* après exposition au glyphosate, et que celui-ci est directement induit par le glyphosate sont insuffisantes mais on ne peut l'exclure. Cet effet pourrait être à l'origine de l'induction de cassures de brins d'ADN mis en évidence dans le test des comètes *in vitro*. Ce point mériterait d'être évalué avec la plus grande attention dans le cadre des discussions sur le classement de la substance active qui auront lieu sous la responsabilité de l'ECHA.

En conclusion, compte tenu d'une part, des délais impartis pour l'instruction et d'autre part, du nombre très important d'études et de publications disponibles, l'analyse du groupe de travail s'est appuyée exclusivement sur les rapports des évaluations européennes et du CIRC et non directement sur les rapports d'études conduits selon les lignes directrices qui intègrent les données brutes, ainsi que sur la littérature scientifique publiée. En conséquence, il n'est pas en mesure de se prononcer sur un classement en catégorie 2 ou sur une absence de classement au sens du règlement (CE) n° 1272/2008. En revanche, le groupe de travail estime que l'analyse qui a été conduite montre que le niveau de preuve de cancérogénicité chez l'animal peut être considéré comme relativement limité et ne permet pas, au sens du règlement (CE) n°1272/2008, de classer le glyphosate (substance active) sur le plan des effets cancérogènes en catégorie 1B.

Date de validation du rapport d'expertise collective par le GECU : 04/02/2016

5 Bibliographie

5.1 Eléments analysés

Les études/articles cités dans l'expertise sont tous référencés dans l'un ou dans plusieurs des rapports suivants :

- ▶ Glyphosate renewal assessment report, vol 3, Annex B.6. Toxicology and metabolism, RMS: Germany; Co-RMS: Slovakia, 29 Jan 2015, revised 31 Ma 2015.
- ▶ IARC Monographs Volume 112: evaluation of glyphosate (29 Jul 2015).
- ▶ Glyphosate renewal assessment report, Addendum 1 to RAR, Assessment of IARC monographs, vol 112 (2015): glyphosate, RMS: Germany, 31 Aug 2015.

excepté l'article suivant :

- ▶ Nagib Ahsan, Dong-Gi Lee, Ki-Won Lee, Iftekhar Alam, Sang-Hoon Lee, Jeong Dong Bahk, Byung-Hyun Lee (2008) Glyphosate-induced oxidative stress in rice leaves revealed by proteomic. Plant Physiology and Biochemistry 46, 1062–1070.

5.2 Législation et réglementation

- Règlement (CE) N° 1272/2008 du parlement européen et du conseil du 16 décembre 2008, relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) N) 1907/2006, JO 353 du 31.12.2008.

5.3 Autres


- EFSA Journal 2015;13(11):4302 et lettre du 12/11/2015.

- Guidance on the application of the CLP criteria; guidance to regulation (EC) N° 1272/2008 on classification, labelling and packaging (CLP) of substances and mixtures, version 4.1, ECHA, June 2015.

ANNEXE

Annexe : Lettre de la saisine glyphosate 2015-SA-0093

2015 -SA- 0 09 3


Liberté • Égalité • Fraternité
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Direction générale de la prévention
des risques

Direction générale
de la santé

Direction générale
du travail

Direction générale
de l'alimentation

Direction générale de la concurrence,
de la consommation et de la
répression des fraudes

Paris, le 8 - AVR. 2015

Objet : Saisine Anses glyphosate

Monsieur le Directeur général,

Le glyphosate est une substance très largement utilisée en tant qu'herbicide, à la fois par les professionnels (8660 tonnes commercialisées en France en 2013), mais aussi par les jardiniers amateurs (2055 tonnes commercialisées en France en 2013¹). Il fait actuellement l'objet au niveau européen d'une procédure de renouvellement de son approbation en tant que substance active phytopharmaceutique au titre du Règlement (CE) n° 1107/2009². Cette procédure est en voie de finalisation et devrait se concrétiser avant la fin de l'année par un vote des États membres. L'évaluation des risques des États membres rapporteur et co-rapporteur du dossier ne propose pas à ce jour de classification du glyphosate, notamment en tant que substance cancérogène.

Or le 10 mars dernier, le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) placé auprès de l'Organisation mondiale de la santé a annoncé que le glyphosate devait désormais être classé cancérogène 2A, soit « cancérogène probable pour l'homme ». La monographie (cette monographie n'est pas annoncée comme exhaustive) qui a conduit le CIRC à proposer cette classification pour le glyphosate devrait être très prochainement rendue publique.

Cette annonce du CIRC doit nous conduire à nous interroger très sérieusement sur les risques pour la santé humaine que peuvent présenter l'utilisation du glyphosate et sa présence très largement répandue dans l'environnement.

Monsieur Marc MORTUREUX
Directeur Général de l'Agence nationale de sécurité sanitaire
de l'alimentation, de l'environnement et du travail
34 rue Pierre et Marie Curie
94701 MAISONS ALFORT Cedex

¹ Source : INVD Base nationale des ventes de distributeurs
² Règlement (CE) n° 1107/2009 du Parlement européen et du Conseil du 21 octobre 2009 concernant la mise sur le marché de produits phytopharmaceutiques et abrogeant les directives 79/117/CEE et 91/414/CEE du Conseil

C'est pourquoi nous vous demandons d'examiner dans les délais les plus brefs, les travaux réalisés par le DRC et notamment les conclusions retenues dans la monographie en cours de publication, et de veiller à leur prise en compte dans l'évaluation communautaire en cours. Votre analyse permettra par ailleurs aux autorités françaises de proposer au niveau européen des mesures appropriées lors de l'examen du projet de décision de renouvellement de l'approbation. Nous vous informons que parallèlement, un courrier des autorités françaises va être adressé à la Commission européenne sur ce sujet.

Nous vous prions de croire, Monsieur le Directeur général, à l'assurance de notre considération distinguée.

Pour le ministre de l'écologie, du
développement durable et de
l'énergie,
La Directrice générale
de la prévention des risques

Patricia BLANC

Pour le ministre des affaires
sociales, de la santé et des
droits des femmes,
Le Directeur général
de la santé

Pr. Benoît WALTEZ

Pour le ministre du travail,
de l'emploi, de la formation
professionnelle et du dialogue social,
Le Directeur général du travail,

Yves STRULLOU

Pour le ministre de l'Agriculture, de
l'agroalimentaire et de la forêt,
porte-parole du Gouvernement,
Le Directeur général de l'alimentation,

Patrick DEHAENEANT

Pour le ministre de l'économie,
de l'industrie et du numérique,
La Directrice générale
de la concurrence, de la consommation
et de la répression des fraudes

Caroline HOMORONDO