



HAL
open science

Évaluation des impacts du glyphosate sur la santé humaine

Aymeric Picque

► **To cite this version:**

Aymeric Picque. Évaluation des impacts du glyphosate sur la santé humaine. Sciences pharmaceutiques. 2016. dumas-01334987

HAL Id: dumas-01334987

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01334987>

Submitted on 21 Jun 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Thèse pour le

Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

Soutenue publiquement le 23 Février 2016.

Par Aymeric PICQUE

Evaluation des impacts du Glyphosate sur la santé humaine.

Jury

Président : Pr POPOVICI Théodora
Professeur de Toxicologie

Membres : Dr DEBALLON Jean-Baptiste
Docteur en Pharmacie

Dr DOVAL Camille
Docteur en Pharmacie

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier très sincèrement et tout particulièrement :

Madame Théodora POPOVICI qui me fait l'honneur de diriger mon travail et de présider ce jury. Merci pour votre disponibilité, votre aide et votre gentillesse.

Monsieur Jean-Baptiste DEBALLON qui me fait l'amitié d'être membre du jury.

Mademoiselle Camille DOVAL pour avoir gentiment accepté de faire partie de mon jury.

Je remercie mes parents, ma grand-mère et ma soeur pour leur amour et leur soutien.

Je remercie mes amis ainsi que les personnes qui me sont chères pour tout ce qu'ils m'apportent et pour les moments que l'on partage.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES ABREVIATIONS.....	5
INTRODUCTION	6
1) UN PRODUIT PHYTOSANITAIRE	7
a) Définition.....	7
b) Les différentes catégories.....	7
c) Formulations	8
d) Étiquetage	8
e) La consommation et vente de pesticides	11
f) IFT (Indicateur de Fréquence des Traitements)	12
g) Les Procédés d'application des pesticides	14
h) Les voies de contamination par les pesticides	16
i) Les équipements de protection individuelle ou EPI	17
2) LE GLYPHOSATE	19
a) Généralités	19
b) Propriétés physicochimiques	20
c) Mécanisme d'action	21
d) Formulations et additifs	23
e) Étiquetage du glyphosate	25
3) UTILISATION DU GLYPHOSATE.....	27
a) Dans le monde agricole	27
1) Le glyphosate en quelques chiffres	27
2) Technique agronomique pour réaliser un désherbage mécanique.....	27
3) Désherbage chimique	29
4) Phénomène de résistance au glyphosate	29
b) Dans les espaces verts, voiries et jardins	31
1) Les herbicides en quelques chiffres	31
2) Utilisation dans les jardins	32
3) Utilisation dans les espaces verts et les voiries.....	32
4) Les autres techniques alternatives aux désherbages chimiques.....	34
4) TOXICOLOGIE DU GLYPHOSATE	37
a) Toxicocinétique du glyphosate	37
1) Absorption.....	37
2) Distribution	38

3) Métabolisme.....	38
4) Élimination.....	39
b) Toxicité aiguë	40
c) Toxicité subchronique et chronique	41
d) Effets néphrotiques du glyphosate.....	43
e) Effets neurotoxiques du glyphosate.....	44
f) Effets du glyphosate sur la reproduction	46
g) Effets sur la grossesse.....	48
h) Effet perturbateur endocrinien du glyphosate	49
i) Toxicité par irritation.....	54
j) Toxicité du POEA	55
k) Cancérogénicité du glyphosate.....	56
CONCLUSION.....	58
LISTE DES FIGURES.....	59
BIBLIOGRAPHIE	61

LISTE DES ABREVIATIONS

ALAT : Alanine aminotransférase.

ASAT : Aspartate aminotransférase.

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché.

AMPA : Acide AminoMéthylPhosphorique.

Cm : Centimètre.

CL 50 : Concentration Létale 50 ; c'est la concentration d'un produit chimique dans l'air qui cause la mort de 50 % d'un groupe d'animaux.

CLP: Classification, Labelling and Packaging.

DL 50 : Dose Létale 50 ; c'est la quantité d'une matière, administrée en une seule fois, qui cause la mort de 50 % d'un groupe d'animaux.

EPI : Équipement de protection individuelle.

EPSPS : enzyme 5-enolpyruvoyl-shikimate-3-phosphate synthase.

g/kg : Gramme par kilogramme.

g/L : Gramme par litre.

h : heure.

IFT : Indicateur de Fréquence des Traitements.

Km/h : Kilomètre par heure.

Mg/kg : Milligramme par kilogramme.

Mg/kg/J : Milligramme par kilogramme et par jour.

Mg/L : Milligramme par litre.

POEA : Poly Oxy Ethylène Amine.

OMG : Organisme Génétiquement Modifié.

% : Pourcentage.

°C : Degrés Celsius.

µg /cm²: microgramme par centimètre carré.

INTRODUCTION

Au lendemain de la Seconde Guerre mondiale, l'Europe veut moderniser son agriculture. C'est l'introduction de la révolution verte qui vise à aboutir à l'autosuffisance alimentaire. Cette politique consiste à utiliser des variétés à très haut rendement, à avoir une meilleure maîtrise de l'approvisionnement en eau, ainsi qu'à généraliser l'utilisation des produits phytosanitaires (1).

Ces produits phytopharmaceutiques, aussi appelés pesticides sont destinés à protéger les cultures contre les insectes, les maladies et les mauvaises herbes (2).

En 1974, par l'intermédiaire de la chimie de synthèse, le groupe Monsanto commercialise sous brevet le glyphosate sous la marque Roundup®. Dès son arrivée sur le marché des herbicides, il devient rapidement un best-seller grâce à sa grande efficacité sur les adventices ou les repousses de culture, ainsi que pour son faible coût d'utilisation.

Employé de façon intensive depuis près de 40 ans pour protéger les cultures contre les mauvaises herbes, le glyphosate est aujourd'hui fortement décrié. Son utilisation soulève des inquiétudes, notamment en ce qui concerne les risques de toxicité sur l'homme.

1) *UN PRODUIT PHYTOSANITAIRE.*

a) Définition.

Selon la directive européenne 91/414/CEE du 15 juillet 1991, les produits phytosanitaires désignent les préparations contenant une ou plusieurs substances actives, ayant pour action de :

- Protéger les végétaux contre tout organisme nuisible.
- Assurer la conservation des végétaux.
- Détruire des végétaux ou parties de végétaux.
- Exercer une action sur les processus vitaux des végétaux (régulateur de croissance) (19).

b) Les différentes catégories.

Les produits phytosanitaires peuvent se classer en fonction de l'agent qu'ils vont éliminer :

Herbicide : un produit chimique utilisé pour détruire les mauvaises herbes.

Fongicide : un produit chimique utilisé pour lutter contre les champignons.

Insecticide : un produit chimique utilisé dans la lutte contre les insectes, ou d'autres invertébrés (acariens) (20).

c) Formulations.

Une préparation commerciale comprend différents composés :

- la matière active qui est responsable de l'effet curatif attendu.
- les adjuvants: support, tensio-actif, et stabilisant. Le support peut être une substance liquide ou solide. Il permet de sécuriser la manipulation du pesticide et de rendre plus aisée son application. Les tensio-actifs quant à eux vont permettre une meilleure adhérence de la préparation sur le végétal, et peuvent donc améliorer la pénétration du produit à l'intérieur de la plante. Les stabilisateurs ont pour but de limiter la dégradation de la matière active dans le temps.
- les dénaturants (colorant, odorisant ou vomitif): ils permettent d'empêcher toute confusion avec un produit alimentaire ou de la vie quotidienne, afin d'éviter toute absorption accidentelle.

d) Étiquetage.

A partir du 1er juin 2015, l'ensemble des produits chimiques et également des produits phytosanitaires seront étiquetés selon le règlement CLP (Classification, Labelling and Packaging). Ce règlement a pour but de réaliser une harmonisation mondiale de l'étiquetage de tous les produits chimiques.

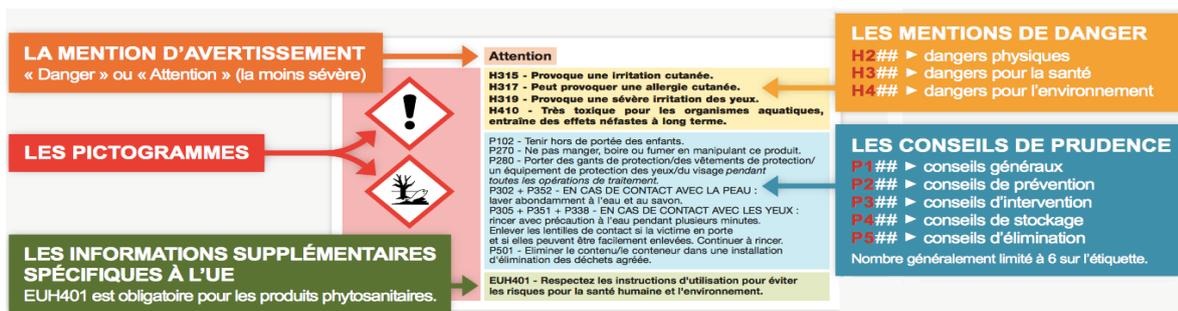


Figure 1 : étiquetage CLP de produit phytosanitaire au 1^{er} juin 2015 (23).

	<p style="text-align: center;"><u>Danger de Corrosion:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Produit qui, en contact avec des tissus vivants peut exercer une action destructive sur ces derniers. - Peut attaquer ou détruire les métaux.
	<p style="text-align: center;"><u>Dangers pour la santé (nocif ou irritant)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Empoisonnement à forte dose. - Irritant pour les yeux, la gorge, le nez ou la peau. - Peut provoquer des allergies cutanées (eczémas). - Peut provoquer une somnolence ou des vertiges.
	<p style="text-align: center;"><u>Danger de toxicité aiguë</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Empoisonnement rapide, même à faible dose. - Peut exercer sa toxicité par voie orale, cutanée ou par inhalation.
	<p style="text-align: center;"><u>Dangers pour la santé (CMR)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Produit cancérogène, mutagène ou toxique pour la reproduction. - Peut entraîner des effets graves sur les poumons. - Peut provoquer des allergies respiratoires.
	<p style="text-align: center;"><u>Dangers pour l'environnement</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Peut provoquer des effets néfastes sur les organismes du milieu aquatique : poissons, crustacés, algues, plantes aquatiques.

Figure 2 : les principaux pictogrammes de Danger du règlement CLP (22).

Les pictogrammes de danger sont associés au produit chimique en fonction des dangers qu'ils représentent. C'est un indicateur du niveau de toxicité du produit.

Les mentions de danger pour la santé (H2##, H3##, H4##) définissent la nature du danger et les voies de pénétration dans l'organisme. Pour exemple, la mention de danger « peut induire des anomalies génétiques » correspond à H 340. Ces mentions de danger restent l'information indispensable pour identifier précisément le niveau de toxicité humaine, ainsi que les voies de pénétration possible du produit dans le corps humain.

La mention d'avertissement donne une indication sur le niveau de risque, «danger» pour le plus élevé ou «attention» pour les risques plus faibles.

Les conseils de prudence (P###) indiquent comment manipuler ces produits, bien les stocker ou intervenir en cas d'accident (21). Ainsi, le conseil de prudence « porter des gants, des vêtements, des équipements de protection des yeux et du visage » correspond à P 280.

De plus, sur le nouvel étiquetage devront toujours figurer certaines mentions: le nom commercial du produit, le nom et l'adresse du fabricant, le nom de la ou des matières actives ainsi que leur concentration, le numéro d'homologation ou d'Autorisation de Mise sur le Marché, la dose d'emploi autorisée, ainsi que les usages autorisés (22).

e) La consommation et vente de pesticides.

L'Europe est le premier marché mondial de vente de produits phytosanitaires suivi par l'Asie, puis l'Amérique latine, l'Amérique du Nord et l'Afrique.

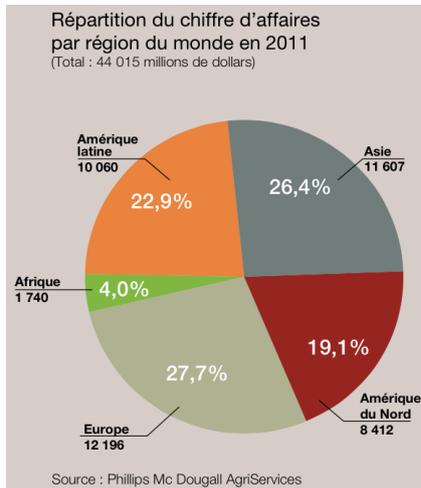


Figure 3 : ventes de produits phytosanitaires à travers le monde (15).

La France est le premier consommateur européen de pesticides, devant l'Allemagne, l'Italie et l'Espagne. Cette consommation est à l'échelle de l'agriculture française. La France est le premier producteur agricole européen avec 20 millions d'hectares de terres cultivables.

Si l'on rapporte la consommation au nombre d'hectares cultivés (hors prairies), la France occupe le 3e rang européen avec 5,4 kg/ha/an (16).

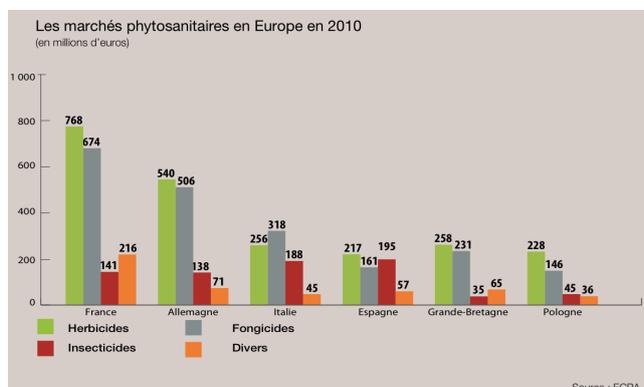


Figure 4 : Chiffre d'affaires 2010 des ventes de pesticides pour l'Europe (15).

On peut remarquer que, en France, les herbicides et les fongicides sont très utilisés contrairement aux insecticides. Cette différence de consommation est due à l'assolement assez homogène du territoire français qui est composé essentiellement de céréales, de maïs et de vignes. Ces plantes sont peu sensibles aux attaques des insectes pendant leur cycle de culture.

f) L'IFT (Indicateur de Fréquence des Traitements)

L'IFT ou Indicateur de Fréquence des Traitements est un indicateur d'intensité d'utilisation de produits phytosanitaires. Il représente le nombre de doses homologuées appliquées sur un hectare pendant le cycle d'une culture.

$$\text{Soit IFT} = \frac{\text{Dose appliquée}}{\text{Dose Homologuée}} \times \frac{\text{Surfaces traitée}}{\text{Surface de la parcelle}}$$

Le Nombre de Passage correspond au nombre de traitements réalisés sur la parcelle pendant le cycle d'une culture (par exemple la pulvérisation d'un herbicide correspond à un passage).

À la différence de l'indicateur du nombre de passages, l'IFT prend en compte la consommation réelle de substance active même si le passage est réalisé à doses réduites. Néanmoins, il ne tient pas compte des caractéristiques des produits utilisés et de leurs profils toxicologiques.

Ainsi, l'IFT exprime l'intensité d'utilisation des produits phytosanitaires en agriculture et la dépendance de certaines productions au pesticides. (18)

	Pomme de table	Pomme de terre	Viticulture	Colza	Blé tendre	Tournesol
IFT	36,5	16,7	12,5	6,1	4,1	2,1
Pesticide €/ ha	1267	489	394	203	133	87

Figure 5 : IFT, charge en pesticides par hectare et par production en France, année 2006 (17).

D'après ce tableau, l'IFT et les dépenses estimées par hectare sont en corrélation. On peut voir que certaines cultures nécessitent plus de traitements que d'autre. La production de pomme de table possède le plus fort IFT avec un coût par hectare en pesticides d'environ 1260€. A contrario, la culture de tournesol obtient le plus faible IFT ainsi que la plus faible charge de pesticides à l'hectare pour une somme d'environ 90€ (17).

g) Les procédés d'application des pesticides.

À ce jour, une majorité des traitements phytosanitaires utilisés est appliquée par pulvérisation. Le but est de diviser la bouillie (solution de produits phytosanitaires) en fines gouttelettes et de la répartir d'une manière aussi régulière que possible. L'exploitant agricole utilise donc un engin appelé pulvérisateur pour réaliser le traitement.

Il existe différents types de pulvérisateurs :

- Pulvérisateur à jet projeté ou pulvérisateur à rampe ;c'est le plus commun et le plus utilisé pour l'ensemble des grandes cultures (céréale, maïs, betterave, pomme de terre). Il se compose d'une cuve, d'une pompe, d'un régulateur de pression et d'une rampe (largeurs variables de 6 à 40 m) où sont installées des buses comme système de distribution. La pression engendrée par la pompe va assurer la division et le transport du produit de la buse à la cible.



Figure 6 : Pulvérisateur à jet projeté.

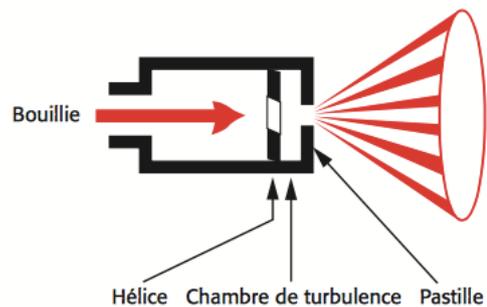


Figure 7 : principe du jet projeté (14).

- Pulvérisateur à jet porté; il est essentiellement utilisé en arboriculture. Cet appareil est destiné au traitement des feuillages des arbres fruitiers. La pression apportée par la pompe assure uniquement la division du produit en goutte au niveau des buses. Le transport de la goutte jusqu'au feuillage est assuré par un courant d'air réalisé par un ventilateur. La finesse des gouttes produites et l'important volume d'air permettent d'obtenir une bonne pénétration du feuillage avec un bon pouvoir couvrant.



Figure 8 : Pulvérisateur à jet porté.

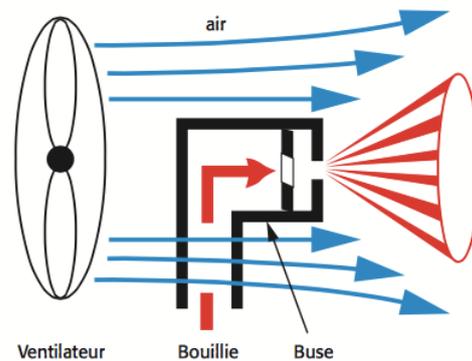


Figure 9 : principe du jet porté (14).

- Pulvérisateur pneumatique; il est principalement utilisé en viticulture. Il est totalement différent des deux systèmes vus précédemment. Son principe de fonctionnement repose sur un courant d'air de 300 km/h qui va assurer la fragmentation de la bouillie en fines goulettes, mais aussi le transport de celle-ci jusqu'aux feuilles de vigne (13).

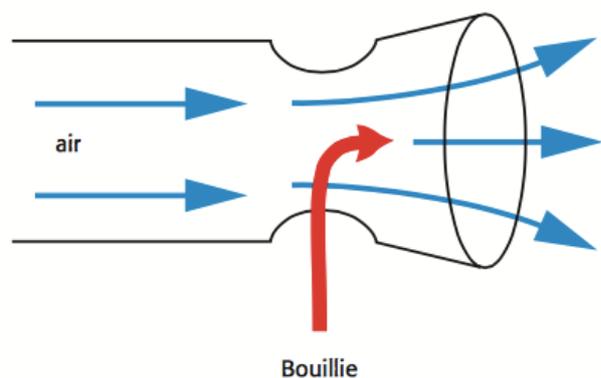


Figure 10: Pulvérisateur pneumatique. Figure11: principe du jet pneumatique(14)

h) Les voies de contamination par les pesticides.

La toxicité des pesticides ne se limite pas aux seules espèces que l'on souhaite éliminer. Les pesticides sont également toxiques pour l'homme. Ils peuvent induire notamment des troubles de la reproduction, des maladies neuro-dégénératives ainsi que des cancers. Les personnes utilisant ces produits ainsi que les personnes voisines des lieux d'épandages sont susceptibles d'être contaminées directement lors de l'épandage. (65)

Les produits phytosanitaires peuvent pénétrer dans l'organisme par différentes voies de contamination.

La contamination par respiration et inhalation représente 52% des contaminations. Elle est due aux particules fines qui se dispersent lors de la préparation de la bouillie ou lors de sa pulvérisation.

La contamination par contact avec les yeux, le nez et la peau représente 41,5% des contaminations. Elle se fait soit par un contact direct avec le produit ou la bouillie (projection accidentelle ou contact avec le brouillard de pulvérisation) ; soit par un contact indirect avec des vêtements ou objets souillés.

La contamination par ingestion représente 6,5% des contaminations. Elle peut être soit causée par une ingestion accidentelle ou par un contact direct de la nourriture avec des mains ou des vêtements souillés, soit par un débouchage d'une buse en soufflant avec la bouche (62).

i) Les équipements de protection individuelle ou EPI.

Les voies respiratoires sont protégées des vapeurs du produit et du brouillard de pulvérisation par le port d'un masque à cartouche filtrante. La cartouche filtrante doit être changée au bout de 20 à 30 heures d'utilisation et ne doit pas être conservée plus de 6 mois après la mise en service.

Les mains sont la première voie d'absorption des produits par la peau. Pour éliminer cette voie d'absorption, il est préconisé de porter des gants en nitrile ou néoprène qui couvrent les mains et les avant-bras.

La protection des yeux est importante au moment de la préparation de la bouillie. Les yeux doivent être préservés par des lunettes avec une bonne protection latérale.

Il est aussi préconisé de porter des vêtements de protection imperméable et une paire de bottes pour éviter toute contamination en cas de ruissellement accidentel de la bouillie (62).

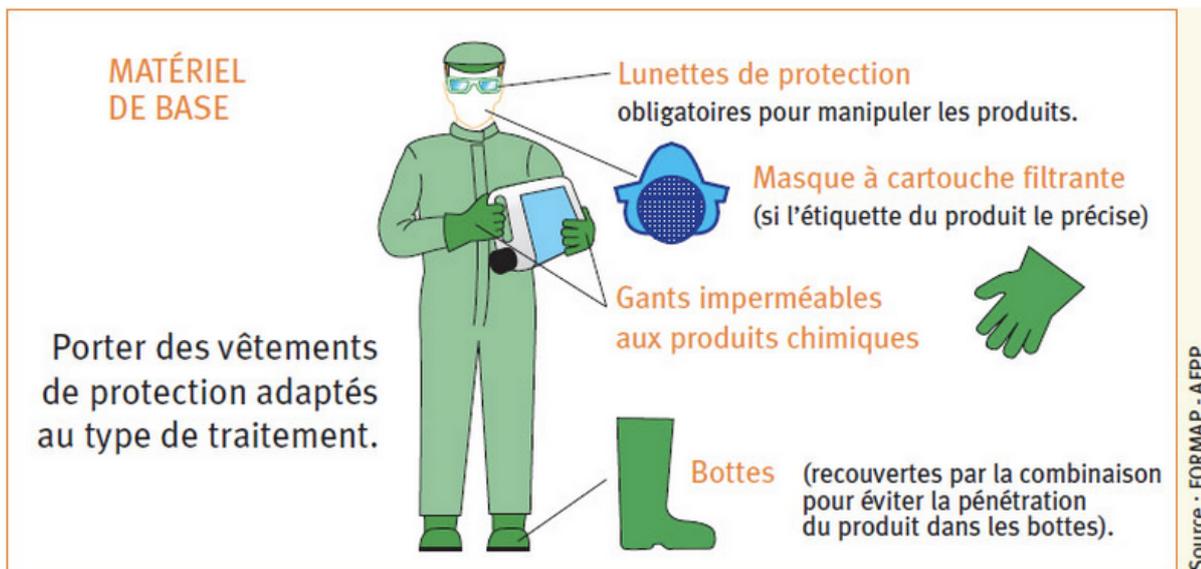


Figure 12 : Équipement de Protection Individuelle (62).

Dans tous les cas, il convient de lire attentivement le mode et les précautions d'emploi afin d'adopter le système de protection adapté (masque, gants, lunettes de protection).

Après l'épandage, la cuve et le circuit du matériel de pulvérisation doivent être rincés plusieurs fois. Les eaux de rinçage peuvent être épandues sur les surfaces traitées ou placées dans un phyto bac (bac étanche contenant 2/3 de terre et 1/3 de paille ; les micro-organismes et les bactéries présentent dans le phyto bac vont dégrader les matières actives).

2) LE GLYPHOSATE

a) Généralités.

Le Glyphosate est un herbicide systémique foliaire non sélectif. Par définition, un herbicide est une matière active ou un produit formulé ayant la propriété de tuer les végétaux.

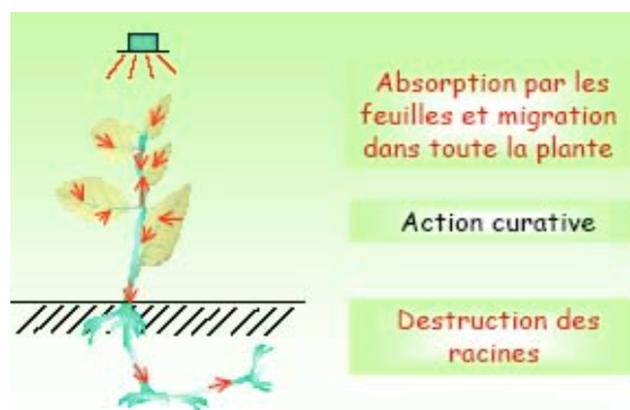


Figure 13 : herbicide systémique foliaire (3).

Le glyphosate est systémique et foliaire, par conséquent le principe actif doit pénétrer la plante par ses feuilles pour rejoindre la sève. À partir de celle-ci, il sera véhiculé d'un organe à un autre jusqu'aux racines. Il aura une action généralisée et détruira la totalité de la plante.

De plus, il est non sélectif, donc l'ensemble des catégories de plantes pulvérisées est détruit (3).

Pour remarque, il existe une seconde famille de défoliant qui est la famille des herbicides de contact. Après pénétration dans les tissus des folioles, il n'y a

pas de migration par la sève. Cette seconde famille agit à l'endroit de l'impact du produit phytosanitaire et détruit uniquement la partie aérienne touchée.

b) Propriétés physicochimiques.

Le glyphosate ou N-(phosphonométhyl) glycine est un acide organique faible. Il appartient à la famille des aminophosphonates.

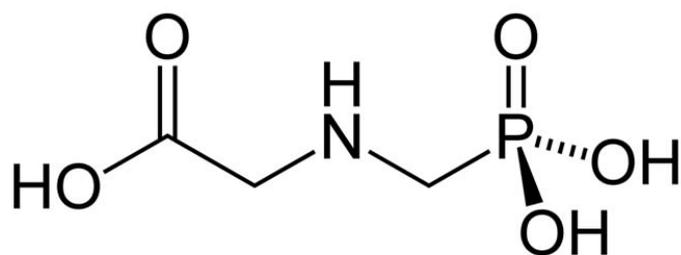


Figure 14 : structure chimique du glyphosate.

Caractéristiques	Valeurs
nom chimique	N-(phosphonométhyl)glycine
formule chimique	$C_3H_8NO_5P$
aspect physique	cristaux solides blancs inodores
masse molaire	169,1 g/mol
densité	1,74 g/ml
point de fusion	189,5 °C
solubilité dans l'eau à 25°C	12 g/L
solubilité dans les solvants organiques	insoluble dans les plupart des solvants organiques

Figure 15 : Caractéristiques physico-chimiques du glyphosate.

Sachant que la réaction d'un acide faible avec l'eau n'est pas totale, le glyphosate est par conséquent modérément soluble dans l'eau (10 à 12 g/L à 20°C). L'industrie chimique accroît la solubilité et le passage du principe actif dans la plante en préparant les spécialités sous forme de sel isopropylamine de N-(phosphonométhyl) glycine. Le sel d'isopropylamine est très soluble dans l'eau (1050 g/L à 25°C).

Le glyphosate et son sel d'isopropylamine sont des produits stables, néanmoins ils attaquent le fer et l'acier galvanisé en libérant de l'hydrogène. Le stockage s'effectue donc dans des récipients en plastique, en acier inoxydable ou en aluminium.

Le glyphosate est un produit combustible. Pendant sa combustion, le glyphosate et son sel dégagent des fumées toxiques contenant notamment des oxydes de phosphore et des oxydes de carbone (4).

c) Mécanisme d'action.

Le mécanisme d'action de cet herbicide est une inhibition de l'enzyme 5-enolpyruvoyl-shikimate-3-phosphate synthase (EPSPS). Cette enzyme appartient à la voie de biosynthèse des acides aminés aromatiques ; elle est située principalement dans le chloroplaste.

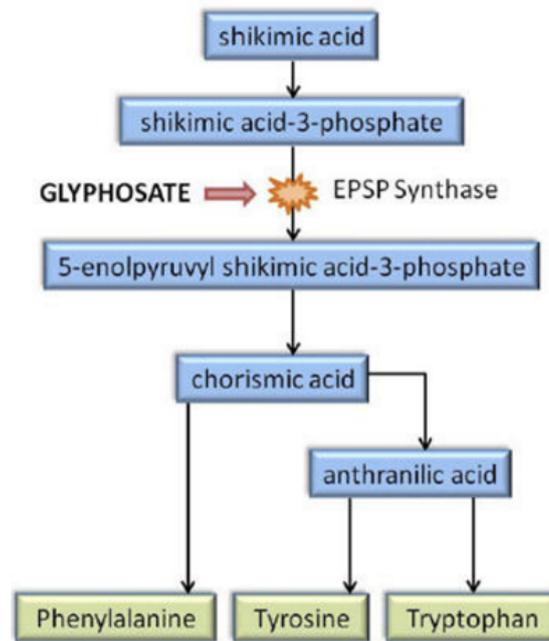


Figure 16 : Mécanisme d'action du glyphosate. (63)

Si la dilution préconisée par l'AMM est respectée, les résultats seront meilleurs. Le glyphosate maintient les fonctions de transport interne pour être rapidement véhiculé par la sève jusqu'à l'extrémité des racines.

Une fois que le glyphosate est arrivé dans l'ensemble des organes de la plante, il cause une diminution de la synthèse des acides aminés aromatiques tels que la phénylalanine, la tyrosine et le tryptophane. Ces acides aminés participent à la synthèse des protéines, des vitamines, de la chlorophylle, d'hormones végétales et de métabolites secondaires. Ces derniers étant indispensables pour la plante, on obtient la nécrose de ses tissus puis sa mort.

À très forte concentration d'application, le glyphosate tue les cellules par simple contact. Le transport interne à l'intérieur de la plante n'est pas maintenu, il n'y a donc pas d'action sur la dégradation des parties souterraines. Ces parties souterraines intactes peuvent redonner une nouvelle plante (5).

Cette voie de biosynthèse des acides aminés aromatiques n'est pas présente dans le règne animal (mammifères, poissons, reptiles, oiseaux), ce qui peut expliquer des DL50 supérieures à 2000 mg/kg par voie orale chez le rat (6). Donc, chez l'Homme l'activité enzymatique inhibée par le glyphosate est également absente ; ainsi, tout porte à croire qu'il est peu toxique pour l'humain.

d) Formulations et additifs.

Les spécialités commercialisées en France se présentent sous forme liquide (solutions concentrées à diluer ou prêtes à l'emploi), ou solide (granulés dispersibles dans l'eau). Les solutions concentrées contiennent en général 360 g/l de substance active (de 120 à 400 g/l). Les spécialités granulées sont plus concentrées et contiennent jusqu'à 72% de substance active.

Les spécialités sont différenciées dans un premier temps par le type de sel utilisé pour stabiliser le glyphosate et le rendre plus soluble dans l'eau. Le plus utilisé est le sel d'isopropylamine. Après 1991, quand le glyphosate est tombé dans le domaine public en France, de rares formulations sont apparues avec du sel de trimesium, de sodium ou d'ammonium. Le sel d'ammonium a pour avantage d'être peu encombrant, ainsi la concentration de la préparation peut donc être augmentée dans certains cas de figure, comme l'élimination de plante vivace (chiendent, ronce, rumex et chardon). Néanmoins, la différence de sel selon les préparations n'a pas d'influence sur l'efficacité du produit.

Le glyphosate utilisé seul n'adhère pas aux feuilles et en conséquence ne pénètre pas celles-ci. Pour augmenter l'efficacité du glyphosate, on réalise une formulation avec un tensioactif. Cet agent mouillant favorise la dispersion des gouttelettes pulvérisées sur les feuilles, permettant ainsi une meilleure absorption par la plante du pesticide.

Sans surfactant, il y a moins de 10% de la matière active qui pénètre dans la feuille. Cet additif est donc obligatoire dans toute formulation de spécialités à base de glyphosate pour que celles-ci aient une efficacité.

La seconde divergence entre les spécialités est le type de surfactant. Celui présent dans la gamme de produits Roundup® est le polyoxyéthylène amine (POEA). Il appartient à la famille des amines éthoxylées. Cette famille est la plus ancienne et la plus courante. Elle possède la spécificité de détruire la cuticule des adventices. On a ainsi une meilleure pénétration du principe actif dans la plante, en conséquence une meilleure efficacité. Néanmoins, les spécialités à base de POEA relèvent du classement toxicologique "irritant" ou "nocif" par cause de l'agressivité du tensioactif.

Il existe de nouvelles familles avec un meilleur profil toxicologique, car elles ont l'intérêt d'être peu irritantes. Par contre, elles sont moins efficaces que la famille des amines éthoxylées, car elles ne dégradent pas la cuticule de la plante. Ces tensioactifs doivent avoir une forte affinité avec l'eau pour permettre au glyphosate de traverser la cuticule. Les surfactants utilisés peuvent être des transactivateurs (amines de nouvelles générations), du micropol, des alkylpolyglucosides, des esters de phosphate ou des bioactivateurs. Les transactivateurs sont des amines oxydes qui sont hautement polaires avec une

excellente solubilité dans l'eau et synthétisés chimiquement à partir d'une réaction de N-oxydation. Les bioactivateurs sont, quant à eux, des produits biologiques fabriqués à partir de matière première renouvelable comme le colza ou le coprah ; ils sont eux aussi très hydrophiles pour permettre au glyphosate de traverser la cuticule (7).

e) Etiquetage du glyphosate.

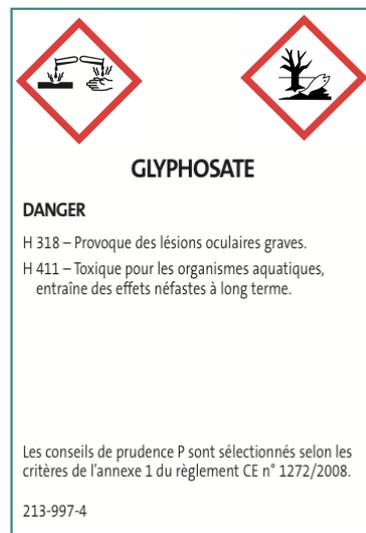


Figure 17 : Etiquette réglementaire du glyphosate.

Le glyphosate est étiqueté selon la CLP. La mention d'avertissement portée sur l'étiquette est « Danger ».

L'étiquetage possède les pictogrammes de dangers pour l'environnement et de danger de corrosion.

Les mentions de danger sont :

- H 308 car le glyphosate peut provoquer des lésions oculaires graves.

- H 411 du seul fait que le glyphosate est toxique pour la flore aquatique et peut entraîner des effets néfastes à long terme sur cet écosystème par disparition des algues et des plantes aquatiques.

3) *UTILISATION DU GLYPHOSATE*

a) Dans le monde agricole.

1) Le glyphosate en quelques chiffres.

À ce jour, le glyphosate est la molécule herbicide la plus vendue au monde. Ses ventes avoisinaient les 22 milliards de dollars en 2008. Son utilisation est en pleine expansion avec 1 million de tonnes vendues en 2010 contre 20 000 tonnes en 2000 (10).

2) Technique agronomique pour réaliser un désherbage mécanique.

Avant l'introduction des herbicides, le travail du sol était le seul moyen qui permettait de maîtriser le salissement des terres. Il comprend plusieurs techniques: le déchaumage post-récolte (ou faux semis) et le labour.

Le déchaumage ou faux semis consiste en un travail superficiel du sol réalisé aussitôt après la moisson pour le nettoyer, faire germer les graines des plantes adventices et enterrer partiellement les chaumes. Ces techniques sont efficaces si la parcelle est sale à la récolte ou si elle contient un important stock de graines d'adventice. Pour réaliser ce travail il existe de multiples outils de déchaumage qui ont pour but de travailler plus ou moins superficiellement le sol afin d'optimiser la germination des graines présentes dans le lit de semence et de détruire les plantes déjà en place. Néanmoins, trois semaines après le premier passage, on redéchaume la parcelles pour détruire les graines germées et refaire un nouveau faux semis. Selon les conditions climatiques de l'année on peut réaliser trois à quatre passages sur la parcelle.



Figure 18 : Déchaumeur à dents.



Figure 19 : Déchaumeur à disques.

Le labour, quant à lui, enfouit la totalité de la végétation déjà en place. Il ensevelit les graines présentes en surface à une profondeur supérieure à 15 cm ; ainsi on met en dormance la graine ce qui inhibe sa germination. Mais inversement le labour peut faire remonter un certain nombre de graines qui étaient préalablement enfouies (8) (9).



Figure 20 : Labour.

3) Désherbage chimique.

Aujourd'hui les herbicides permettent de supprimer les adventices sans toucher au sol. Cette méthode est plus rapide, simple et très économique. De plus, le fait de ne pas toucher au sol ne relance pas le processus de germination des graines qui sont en dormance dans le sol.

4) Phénomène de résistance au glyphosate.

Néanmoins, aujourd'hui le désherbage se heurte à plusieurs limites. On peut observer une multiplication des résistances face à certaines familles d'herbicides.

En 2008 pour la première fois en France, on a relevé au sein d'un vignoble le phénomène de résistance au glyphosate de l'ivraie raide (*Lolium rigidum*).

En Europe, il y a eu le recensement d'un second cas de résistance au glyphosate en Espagne. La plante incriminée était la vergerette (*Conyza bonariensis*).

De nombreux cas de résistance au glyphosate ont aussi été signalés dans d'autres pays : les amarantes (*Amaranthus sp.*) et les ambrosies (*Ambrosia sp.*) aux États-Unis ; les vergerettes (*Conyza sp.*) en Afrique du Sud, Colombie, Brésil, Espagne, États-Unis et Chine; les panics (*Echinochloa*) en Australie; le ray-grass (*Lolium*) aux États-Unis, Brésil, Chili, Afrique du Sud et Australie; les plantains (*Plantago sp.*) en Afrique du Sud et le sorgho d'Alep (*Sorghum halepense*) en Argentine (11).

A ce jour, on a identifié plusieurs mécanismes de résistance au glyphosate. Les mauvaises herbes peuvent avoir une mutation du gène EPSPS, le glyphosate ne peut donc plus inhiber la synthèse des acides aminés aromatiques.

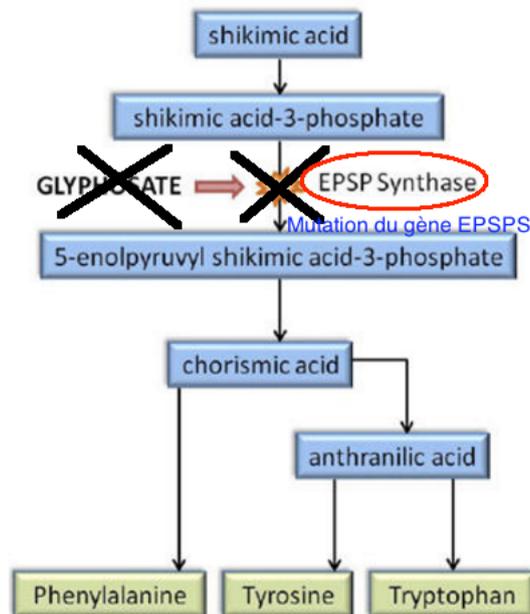


Figure 21 : Résistante au glyphosate par mutation du gène EPSPS

Une seconde résistance, qui correspond à une augmentation de l'épaisseur de la cuticule avec un accroissement de la sécrétion de cire hydrophobe, peut limiter l'absorption du glyphosate. De plus, une translocation chromosomique différentielle peut limiter le mouvement du glyphosate à l'intérieur de la plante par des modifications morphologiques des cellules épidermiques ; ainsi la molécule ne peut plus atteindre le gène EPSPS à des concentrations toxiques. (64)

En 2010 un nouveau mécanisme de résistance a été découvert. Les plantes peuvent mettre en place une amplification génique pour lutter contre le glyphosate. Cette amplification a lieu sur le gène EPSPS. En conséquence, on a une surproduction massive de l'EPSPS produite par des copies supplémentaires

du gène. Le glyphosate à dose normale ne peut pas inhiber toutes les EPSPS produites (12).

b) Dans les espaces verts, voiries et jardins.

1) Les herbicides en quelque chiffre.

Selon une étude du sénat de 2000, les produits phytosanitaires utilisés en espaces verts et jardinage sont majoritairement des herbicides (87% des produits).

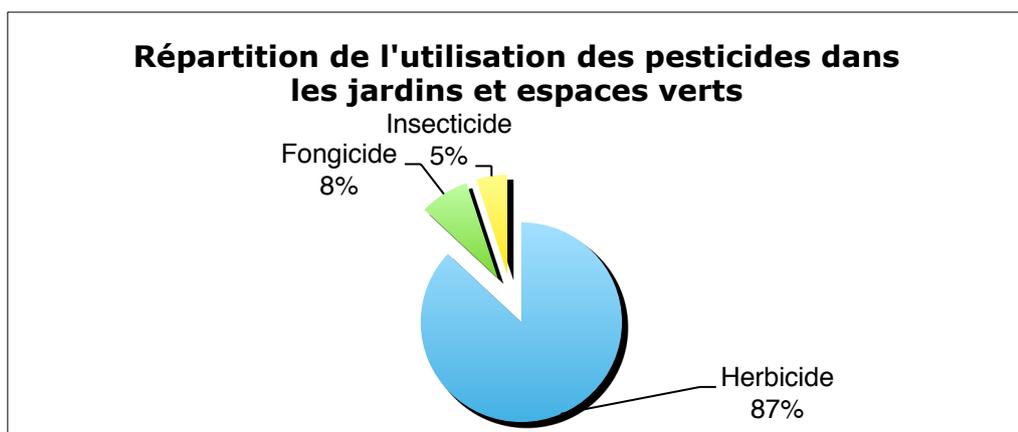


Figure 22 : Répartition des pesticides dans les jardins et espaces verts en France.

Les herbicides utilisés en jardinage représentent environ 18% de la consommation de la totalité des herbicides vendus en France. Quant à l'utilisation des herbicides en espaces verts, elle représente 5% de la consommation globale des herbicides français (24).

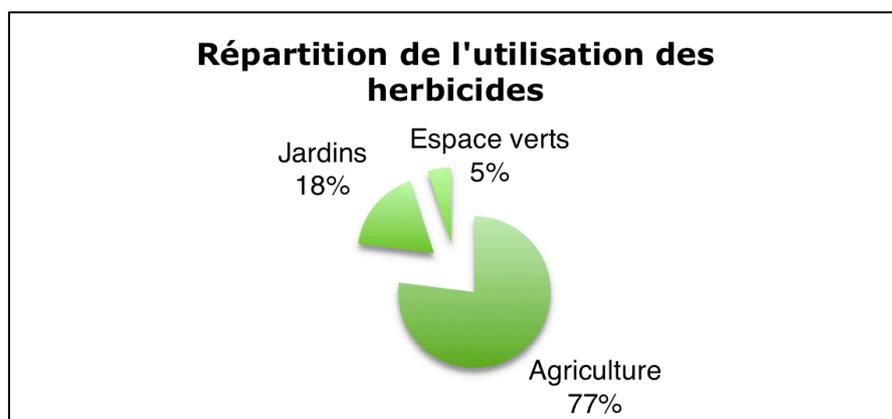


Figure 23 : Répartition de l'utilisation des herbicides en France.

2) Utilisation dans les jardins.

Pour l'utilisation par les jardiniers amateurs, des spécialités à base de glyphosate sont en vente libre dans les grandes enseignes de jardinerie. L'utilisateur est tenu de s'informer grâce à la notice du produit ou par ses propres recherches. On peut constater que certaines personnes utilisent mal le produit [surdosage, non-utilisation d'EPI, non-respect du temps d'attente avant de rentrer dans la parcelle (voir paragraphe suivant)].

3) Utilisation dans les espaces verts et les voiries.

L'utilisation du glyphosate est importante dans l'entretien des voiries ; le glyphosate permet de tuer les végétations sur les trottoirs, les caniveaux, les parkings, les routes et les chemins de promenade. Son utilisation dans les espaces verts est aussi très importante, car elle permet de tuer la totalité de la flore d'un espace avant l'introduction d'une pelouse ou l'implantation de nouvelles plantes. De plus, il y a peu de risque pour les arbres adultes déjà présents car le peu de glyphosate absorbé sera dilué dans l'ensemble des tissus et aura peu d'action.

Aujourd'hui les utilisations dans les collectivités sont très encadrées. Chaque utilisateur doit passer le CertiPhyto. Cette formation permet à l'utilisateur de produits phytosanitaires d'avoir des connaissances suffisantes pour sécuriser l'utilisation des produits et en minimiser l'usage (25).

Pour les collectivités, les systèmes d'épandage sont des pulvérisateurs à dos. Pour la protection des opérateurs, il faut utiliser une combinaison jetable, un

masque à cartouche filtrante, des lunettes de protection, des gants imperméables aux produits chimiques et une paire de botte.



Figure 24 : pulvérisateur à dos.

Les heures recommandées pour l'épandage sont les moments de la journée où l'humidité de l'air est la plus élevée, c'est à dire tôt le matin ou tard le soir. De plus la vitesse du vent doit être inférieure à 10 km/h pour éviter toute dérive du produit et il ne doit pas y avoir de précipitations pour éviter tout lessivage du produit.

Pendant la durée du traitement, la zone pulvérisée est interdite au public.

Suite au traitement par le glyphosate, il est interdit aux personnes de pénétrer sur la zone traitée pendant un délai de 12 heures minimum : les parcs, jardins, espaces verts, terrain de sports et de loisirs ouverts au public sont donc concernés. De plus, il est obligatoire de délimiter la zone à traiter par un balisage et de mettre un affichage 24heures avant l'application signalant au public l'interdiction d'accès. Cet affichage doit stipuler la date du traitement

phytosanitaire, le produit utilisé, la date et la durée d'interdiction d'accès du grand public.

Le 6 février 2014, une loi visant à mieux encadrer l'utilisation des produits phytosanitaires sur le territoire national a été définitivement adoptée. Elle vise à interdire à compter du 1er janvier 2020 l'utilisation des produits phytosanitaires aux personnes publiques (État, régions, communes, départements, groupements intercommunaux, établissements publics) et aux propriétaires d'un domaine public ou privé (parcs nationaux, parcs naturels régionaux) (26). De plus, la question d'avancer cette date au 1^{er} mai 2016 est en pourparlers. Pour pallier l'interdiction du glyphosate, le développement des techniques alternatives est donc indispensable.

4) Les autres techniques alternatives aux désherbages chimiques.

Les techniques alternatives sont essentiellement thermiques. Elles consistent à produire de la chaleur et à diriger celle-ci sur une herbe indésirable. On va obtenir un choc thermique qui va avoir pour effet d'éclater les molécules d'eau contenues dans les feuilles et ainsi de bloquer la photosynthèse. Il ne faut pas brûler la plante, mais appliquer une température d'environ 90°C pendant 2 à 3 secondes.

Il y a le désherbage thermique : - à flamme directe : il y a production de chaleur par combustion de propane et butane.



Figure 25 : Désherbage thermique à flamme direct

- à infrarouge ou à flamme indirect. Les flammes chauffent une plaque en céramique, cette chaleur est potentialisée par l'intermédiaire d'un four en inox.



Figure 26 : Désherbage thermique à flamme indirect.

- à vapeur ou à l'eau chaude. Le principe consiste à chauffer de l'eau à haute température par le biais d'une chaudière, puis de l'appliquer sur la plante entière pour la détruire.



Figure 27 : Désherbage thermique à la vapeur.

- à mousse. On ajoute de l'eau chaude à une mousse biodégradable. Celle-ci joue le rôle d'isolant thermique, elle permet ainsi de maintenir la chaleur plus longtemps au contact de la végétation pour avoir une meilleure action.



Figure 28 : Désherbage thermique à la mousse.

Ces différentes techniques alternatives aux désherbages chimiques ont aussi des impacts environnementaux non négligeables. La combustion de gaz pour la technique à flamme direct et indirect est non négligeable. La technique à l'eau chaude nécessite une grande consommation d'eau et de carburant. La fabrication de mousse pour la dernière alternative est aussi contraignante car elle nécessite de l'amidon de maïs et de la fibre de coco. En effet, la production se fait uniquement en Australie, ce qui implique un fort coût de transport (27).

4) TOXICOLOGIE DU GLYPHOSATE.

a) Toxicocinétique du glyphosate.

1) Absorption.

L'absorption par voie orale du glyphosate a été étudiée chez une population de rats. Une dose unique de glyphosate est administrée par voie *per os* à 10 mg/kg. Cette étude montre que le taux d'absorption par voie orale est de 30 à 36%.

Une seconde étude sur le même principe, avec des doses beaucoup plus importantes (1000 mg/kg), a démontré un taux d'absorption de 19 à 23%.

L'absorption du glyphosate dans le tractus gastro-intestinal se fait de façon incomplète. De plus, on constate selon les études et les doses administrées une grande variabilité de cette absorption (30).

L'absorption percutanée du glyphosate a été étudiée chez des singes rhésus et sur les tissus humains *in vitro*.

Chez ces singes rhésus, des solutions avec différents dosages de glyphosate radio-marqué sont mises au contact de la peau intacte pendant 12 heures. Le pourcentage d'absorption dermique varie selon la dose d'application (de 3,7% pour une faible dose à 5,5% pour une dose élevée) (68).

Une seconde étude réalisée sur une peau humaine *in vitro* avec du plasma humain comme fluide-récepteur du glyphosate a permis de mimer l'absorption percutanée maximum. Cette étude retrouve une absorption percutanée inférieure

à 2% pour une solution de glyphosate concentrée à $8,3 \mu\text{g}/\text{cm}^2$, restée en contact avec la peau jusqu'à 16 heures (31). De plus, la seconde partie de cette expérimentation est réalisée *in vivo* chez le singe rhésus. Celle-ci montre que le lavage du site d'application cutanée avec de l'eau et du savon permet d'enlever jusqu'à 94% de la dose. Le lavage à l'eau, quant à lui, élimine un maximum de 87% de la dose appliquée. Le glyphosate est correctement soluble dans l'eau mais insoluble dans la plupart des matières organiques. Ainsi la molécule traverse très peu la couche cornée de l'épiderme qui est une barrière lipidique (31).

L'absorption du glyphosate à travers la peau intacte est également limitée.

2) Distribution.

Après l'administration d'une dose orale unique de glyphosate radio-marqué, on a étudié la distribution de l'isotope pendant 7 jours. Bien qu'une faible proportion soit absorbée, l'isotope est largement distribué dans l'ensemble des tissus sans accumulation. Au-delà de 7 jours, il reste moins de 1% de la radioactivité administrée dans l'organisme. Celle-ci se situe principalement dans les os, les reins et le foie (32).

3) Métabolisme.

La métabolisation du glyphosate a été étudiée chez une population de rats. Du glyphosate seul est administré par voie orale et par voie intraveineuse. Des échantillons de sang sont prélevés à intervalles réguliers. Par la méthode HPLC, la concentration plasmatique du glyphosate ainsi que celle de son métabolite,

l'AMPA (Acide AminoMéthylPhosphorique) sont déterminées. Ce métabolite représente 6,49% des concentrations plasmatiques de la molécule de base.

Cette étude montre que le glyphosate est peu métabolisé chez le rat et qu'il sera principalement éliminé sous forme inchangée ou faiblement éliminé sous forme AMPA (33).

4) Élimination.

L'élimination du glyphosate a été étudiée chez les rats. Des rats mâles ont été alimentés par voie orale avec du glyphosate radio-marqué. L'urine et les matières fécales ont été prélevées à des intervalles réguliers, pour analyser leur activité. De plus, à chaque intervalle, des rats ont été tués pour déterminer la distribution tissulaire du marqueur radioactif.

Cette étude a permis de mettre en évidence que l'élimination du glyphosate chez le rat est rapide, pratiquement totale et sous forme inchangée. Elle s'effectue entre 70 et 80% dans les fèces et de 20 à 30% dans les urines. La radioactivité urinaire représente la quantité de glyphosate absorbé, alors que la radioactivité fécale correspond au glyphosate non absorbé par le tractus gastro-intestinal. De plus, au bout de 72 heures, il reste seulement 1% de la dose administrée stockée dans les tissus, qui sont principalement le foie et l'intestin grêle (28) (29).

b) Toxicité aiguë.

Pour la voie respiratoire chez le rat, la CL50 (Concentration Létale 50) du glyphosate est supérieure à 5 mg/L d'air inhalé pour une exposition de 4 heures.

Pour la voie orale chez le rat, la DL50 (Dose Létale 50) du glyphosate est supérieure à 5000 mg/kg de poids corporel.

Pour la voie cutanée chez le rat et le lapin, le glyphosate associé à son sel d'isopropylamine ont une DL50 supérieure à 2000 mg/kg de poids corporel. On peut émettre comme hypothèse que le sel d'isopropylamine augmente le passage cutané du glyphosate.

Les principaux signes de toxicité aiguë observés chez le rat sont des difficultés respiratoires, une ataxie, des convulsions et une réduction de l'activité.

La spécialité commerciale Roundup® cause une dépression cardiaque, en raison du tensio-actif POEA. De plus, la DL50 orale du POEA est de 1200 mg/kg de poids corporel chez le rat et la DL50 dermale du POEA est supérieure à 1260 mg/kg de poids corporel chez le lapin.

En outre, la DL50 orale chez le rat de l'AMPA, qui est le principal métabolite du glyphosate, est de 8300 mg/kg de poids corporel.

Selon les résultats d'études animales, le glyphosate présente donc une faible toxicité aiguë. De plus, il est répertorié dans le groupe III (faiblement toxique) du classement de l'OMS sur la toxicité des herbicides (34) (35).

Dans la littérature, les signes d'intoxication aiguë chez l'homme sont décrits, car le glyphosate est très utilisé en Asie pour suicide par ingestion. Une

étude rétrospective réalisée à Taïwan à partir de 131 patients relate les signes cliniques et biologiques suite à l'ingestion de l'herbicide. Les symptômes les plus courants sont un mal de gorge et des nausées avec ou sans vomissement. En biologie, le signe le plus commun est une leucocytose. Chez les personnes ayant ingérées une dose supérieure à 200 ml, il peut y avoir une détresse respiratoire nécessitant une intubation, des œdèmes pulmonaires, une altération de la conscience, une radiographie pulmonaire anormale, une hypokaliémie et une insuffisance rénale nécessitant une hémodialyse (36).

Pour conclure, lors d'une intoxication aiguë chez l'homme les principaux symptômes fréquemment signalés sont un dysfonctionnement de l'appareil digestif, une insuffisance circulatoire et respiratoire et un dysfonctionnement du foie et des reins (36 et 34).

c) Toxicité subchronique et chronique.

Le National Toxicology Program (NTP) a mené plusieurs études sub-chroniques (étude sur 3 mois) dans lesquelles le glyphosate est introduit à différents dosages par voie orale chez une population de rats et de souris pendant 13 semaines. Ces expérimentations ont montré des lésions microscopiques au niveau des glandes salivaires avec des altérations cytoplasmiques et des hypertrophies des cellules acineuses. Les glandes parotides et sous-maxillaires ont été touchées chez le rat et uniquement les glandes parotides chez les souris.

Le glyphosate agirait au niveau des glandes comme un agoniste adrénergique de faible activité (37).

On observe aussi suite à l'administration du glyphosate chez le rat, une augmentation du poids du foie ainsi que des signes biologiques comme la présence d'acides biliaires dans le sérum, l'augmentation des phosphatases alcalines et des transaminases (ALAT, ASAT). Le glyphosate peut être responsable d'une légère toxicité du système hépatobiliaire. On peut aussi observer des effets sur le tractus gastro-intestinal avec présence de diarrhée et réduction du poids des individus (37).

Chez le chien, s'il y a administration de glyphosate par voie orale pendant 14 jours avec une posologie de 1000mg/kg/j, il n'y a pas de signes de toxicité qui sont observés. Cependant, une sévère irritation du tube digestif avec vomissement et diarrhée peut être observée s'il y a administration de sel d'isopropylamine à partir de 625 mg/kg/j.

L'application cutanée répétée pendant 21 jours chez le lapin à une dose journalière de 5000 mg /kg et chez le rat à une dose journalière de 1000 mg/kg n'induit aucun effet systémique. Néanmoins, une irritation cutanée apparaît à partir de 1000 mg/kg/j chez le rat et de 5000 mg/kg/j chez le lapin. Toutefois après quatre semaines de récupération, les réactions cutanées ne sont plus présentes (38).

Une récente étude permet d'explorer les mécanismes de la pathologie pulmonaire induite par le glyphosate en utilisant des souris et des échantillons d'air recueillis dans les champs après la pulvérisation du désherbant. Cette étude

montre que les échantillons d'air à base de glyphosate induisent une inflammation des voies aériennes ; on a par conséquent au niveau de l'épithélium pulmonaire une augmentation des éosinophiles, des neutrophiles, ainsi que la dégranulation des mastocytes et la production d'interleukines. Le glyphosate peut jouer un rôle important dans l'exacerbation de l'inflammation des voies aériennes à cause de son faible poids moléculaire. Les personnes ayant de l'asthme doivent impérativement porter les équipements de protection individuelle (39).

Des études sur la toxicité chronique (supérieure à 90 jours) montrent que le glyphosate est également toxique à long terme. Une étude par administration du glyphosate par voie orale chez le rat, démontre une diminution du poids corporel, une augmentation du poids du foie avec des troubles hépatiques signalés par des signes biologiques, parfois même une inflammation chronique des reins ainsi qu'une incidence accrue de la cataracte (38).

d) Effets néphrotoxiques du glyphosate.

Le glyphosate est néphrotoxique selon la littérature. Les indicateurs souvent utilisés pour les lésions rénales humaines en cas d'intoxication au glyphosate sont la créatinine et l'urée plasmatique. Une récente étude vise à trouver de nouveaux biomarqueurs sensibles et spécifiques pour diagnostiquer la phase précoce de néphrotoxicité induite par le glyphosate. Lors de cette expérimentation chez une population de rats, suite à un traitement par voie orale

de glyphosate à une dose de 2500 mg/kg on observe des cellules nécrotiques et apoptotiques au niveau de l'épithélium tubulaire et du cortex rénal (41).

Une récente étude portant sur les reins de carpes exposées au glyphosate vient de paraître. Le résultat de l'examen histopathologique de reins de carpes exposées pendant 168 heures à une solution de 105 mg de glyphosate par litre d'eau révèle des dommages remarquables au niveau du parenchyme rénal. L'exposition au glyphosate est par conséquent néphrotoxique (40).

e) Effets neurotoxiques du glyphosate.

Plusieurs études suggèrent que l'exposition aux pesticides pourrait être un facteur de risque de développement de maladies neurodégénératives, avec l'augmentation de l'incidence de la maladie de Parkinson et de la maladie d'Alzheimer. Elle pourrait être également susceptible d'accélérer la neurodégénérescence liée à l'âge (42). Dans la littérature, il a été rapporté que l'exposition aiguë et chronique au glyphosate pourrait causer des syndromes parkinsoniens. Par exemple, il est rapporté le cas d'un homme qui accidentellement s'est aspergé de glyphosate. Il a développé des lésions cutanées six heures après l'accident. Un mois plus tard, il a développé un syndrome parkinsonien définitif symétrique (un tremblement de repos de la main et du bras), accompagné de troubles de la mémoire à court terme (44). Plus récemment en 2011, on rapporte un second cas de maladie de Parkinson après une exposition chronique au glyphosate. La patiente est une femme qui a travaillé pendant 3 ans dans une usine chimique de production de glyphosate.

Chez cet individu, la neurotoxicité de glyphosate a été associée à une rigidité, des tremblements de repos dans les quatre membres sans altération de la mémoire à court terme (45).

De plus, il a été démontré récemment que le glyphosate a induit *in vitro* la mort cellulaire par apoptose ou par autophagie de cellules PC12 différenciées en neurones. Cependant, la désactivation du gène Becl-1 atténue à la fois l'apoptose et l'autophagie dans les cellules PC12 différenciées traitées au glyphosate. Ce gène est impliqué dans l'activation des phénomènes de mort cellulaire (46).

Une étude de l'impact du glyphosate sur le *Caenorhabditis elegans* (petit nématode) montre que l'herbicide entraîne une dégénérescence des neurones dopaminergiques (47). Ces études fournissent un lien entre le glyphosate et la maladie de Parkinson.

Un mécanisme de la neurotoxicité induite par l'herbicide à base de glyphosate, dans l'hippocampe du rat immature, vient d'être proposé.

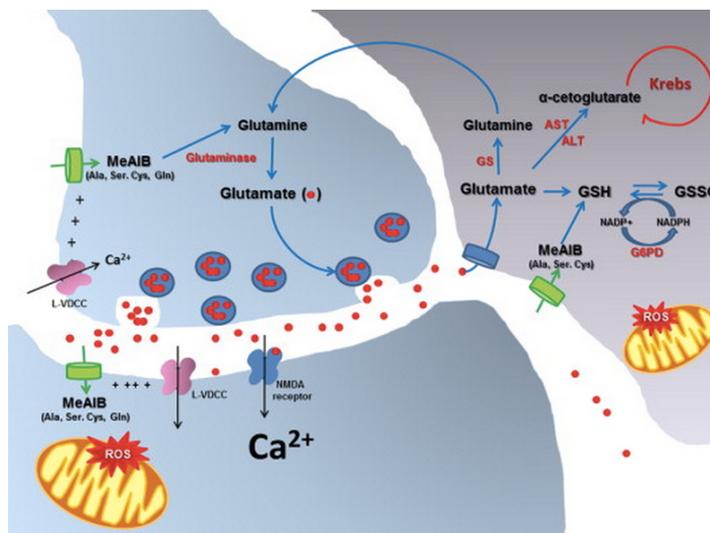


Figure 29 : proposition du mécanisme de neuro-toxicité du glyphosate dans l'hippocampe de rat (48).

Le glyphosate réduirait l'absorption et le métabolisme du glutamate par les cellules gliales. De plus, il réaliserait une libération accrue de ce neurotransmetteur dans la fente synaptique. Cet herbicide inhibe en conséquence les voies de l'aspartate aminotransférase (ASAT), de l'alanine aminotransférase (ALAT) et les voies de la glutamine synthétase. Ainsi, il y a inhibition de l'absorption du glutamate et de ses métabolites par les astrocytes de l'hippocampe exposé à l'herbicide. Ce taux excessif de glutamate extracellulaire donne lieu à une intoxication des cellules neuronales. En effet, le glutamate va activer les récepteurs NMDA et les canaux calcium voltage dépendants de types L-VDCC ; on va avoir un afflux de calcium à l'intérieur des cellules pyramidales de l'hippocampe, ce qui va donner lieu à un stress oxydatif et à la mort des cellules (48).

f) Effets du glyphosate sur la reproduction.

De nombreuses études montrent que le glyphosate peut affecter la reproduction chez le modèle animal. En 1995, une expérimentation sur des mâles a montré qu'une exposition chronique au glyphosate peut entraîner une réduction de la concentration de sperme avec une augmentation des spermatozoïdes anormaux ou morts. Les effets du glyphosate sur la qualité du sperme peuvent être dus à un effet cytotoxique direct sur la spermatogenèse et/ou à un effet cytotoxique indirect par l'intermédiaire de l'axe hypothalamo-hypophyso-testiculaire, qui contrôlent l'efficacité de la spermatogenèse (51).

Une publication démontre que les poissons femelles ont des modifications de leurs hormones sexuelles suite à une exposition au glyphosate (49), ainsi

qu'une réduction de la production d'oeufs avec une diminution de la viabilité des embryons (50).

Une récente étude chez le poisson zèbre démontre pour la première fois que le glyphosate peut endommager l'ADN des spermatozoïdes, avec une réduction de la fonctionnalité et de l'intégrité de la membrane mitochondriale. On observe par conséquent une diminution de la motilité des spermatozoïdes (52).

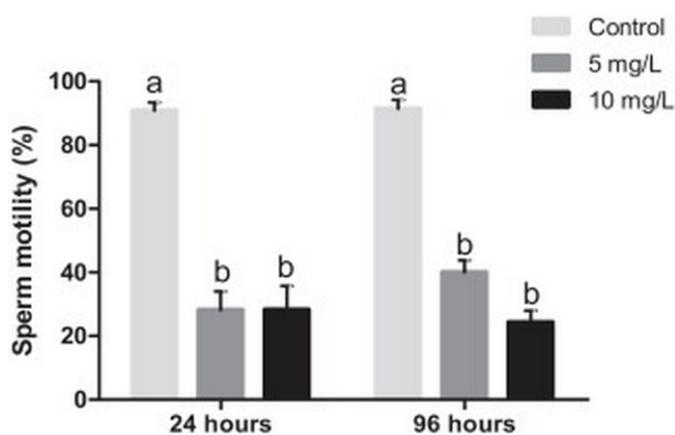


Figure 30 : Motilité des spermatozoïdes des poissons zèbre exposés pendant 24h et 96h au glyphosate (52).

Cette figure montre que l'exposition au glyphosate réduit la motilité des spermatozoïdes. Le groupe témoin avait une motilité des spermatozoïdes de 90% après 24 h et 91% après 96 h d'observation. L'addition dans l'eau de 5 mg / L de glyphosate a entraîné une diminution de motilité de 63% en 24 h et de 51% en 96 h. À une concentration de 10 mg / L, on observe une diminution de 63% après 24 h et 67% après 96 h (52).

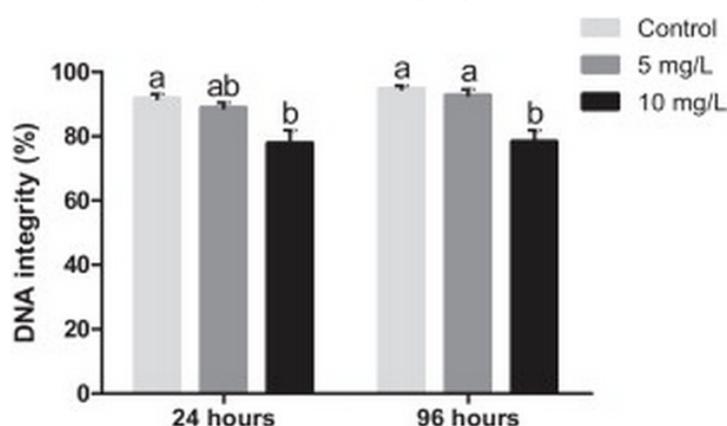


Figure 31 : Intégrité de l'ADN des spermatozoïdes des poissons zèbre exposés pendant 24h et 96h au glyphosate (52).

Cette seconde figure montre que l'exposition au glyphosate réduit l'intégrité de l'ADN des spermatozoïdes de façon significative par rapport aux animaux témoins. Pour une exposition de 24 h à une solution de glyphosate à 10 mg/L, on observe une diminution de l'intégrité de l'ADN des spermatozoïdes d'environ 14% par rapport à la solution contrôle. Pour une exposition de 96 h à une solution de glyphosate à 10 mg/L, on observe une diminution de l'intégrité de l'ADN d'environ 22% par rapport à la solution contrôle. Pour l'exposition à une solution de glyphosate à 5 mg/L, on observe une diminution de 5% après 24h d'exposition et de 7% après 96h d'exposition (52).

L'ensemble de ces modifications peut réduire considérablement le taux de fécondité des espèces étudiées.

g) Effets sur la grossesse.

Une étude animale a été réalisée chez le rat pendant la période de gestation. Le glyphosate a été administré par gavage à différentes doses : 0, 300, 1000 et 3500 mg par kg de poids corporel et par jour.

Le dosage à 300 mg/kg/j est sans effet sur le développement du fœtus, ainsi que sur la santé de la mère.

Les deux dosages les plus élevés provoquent une diminution du poids des petits, une baisse du nombre de fœtus viables, un retard de l'ossification et une élévation des anomalies du squelette et des viscères. Les deux dosages les plus élevés peuvent provoquer des effets toxiques sur la mère avec des troubles respiratoires, une salivation excessive ainsi qu'une élévation de la mortalité maternelle (35).

Une seconde étude animale a été réalisée chez le lapin pendant la période de gestation. Le glyphosate a été administré par gavage à différentes doses : 0, 20, 100 et 500 mg par kg de poids corporel et par jour.

A partir du dosage de 100mg/kg/j, il y a l'apparition d'effets toxiques chez la mère avec la présence de diarrhées et de râles.

On note une augmentation des anomalies chez les foetus avec la présence de dilatations du coeur, particulièrement observée à 500 mg/kg/j (35).

h) Effet perturbateur endocrinien du glyphosate.

À ce jour, l'activité herbicide du glyphosate est plutôt spécifique avec l'inhibition de la voie du shikimate en inhibant, dans le chloroplaste, l'EPSPS qui est l'enzyme de la voie de biosynthèse des acides aminés aromatiques (Phénylalanine, Tyrosine et Tryptophane) (figure 16). Cette voie est uniquement présente chez les plantes et les micro-organismes (53).

Cependant, des perturbations du système endocrinien par le glyphosate en synergie avec les agents tensioactifs sont déjà relatées dans la littérature. Une étude montre que le glyphosate seul est toxique pour les cellules placentaires humaines JEG3, à des concentrations plus faibles que celles retrouvées dans l'utilisation agricole. Ces perturbations endocriniennes augmentent avec la concentration, la durée d'exposition et la présence d'agents tensioactifs. Curieusement, le Roundup® est toujours plus toxique que le glyphosate seul (54).

L'effet toxique sur l'aromatase du glyphosate seul et de la spécialité Roundup[®] a été étudié. L'aromatase est l'une des enzymes responsables de la synthèse des œstrogènes et appartient à la super-famille des cytochromes P450 (CYP19). Le glyphosate de façon générale perturbe le niveau d'activité de cette enzyme, car il existe une interaction entre un atome d'azote de la molécule du glyphosate et le fer hémique du cytochrome P450. Ainsi, après une heure d'incubation en présence du Roundup[®] on peut observer une augmentation de synthèse des estrogènes d'environ 40%. Néanmoins, si l'incubation est réalisée exclusivement en présence de glyphosate, on n'observe pas cette modification. Par conséquent, les effets toxiques du glyphosate sont facilités par la formulation du Roundup[®]. Ainsi, la présence d'adjuvants dans le Roundup[®] améliore la biodisponibilité et/ou la bioaccumulation du glyphosate dans les organismes vivants (54).

Ce résultat est en corrélation avec plusieurs études qui démontrent que la toxicité du glyphosate peut être accentuée par les adjuvants ou agents tensioactifs présents dans la plupart des formulations (55) (56). Une première étude a exposé des cellules hépatiques humaines à quatre formulations différentes et au glyphosate seul. Habituellement, uniquement le glyphosate seul est utilisé pour les études réglementaires. Cette étude a mesuré la cytotoxicité, la génotoxicité, l'activité anti-oestrogénique, les effets anti-androgènes ainsi que l'activité de l'aromatase qui est l'enzyme responsable de la biosynthèse des œstrogènes à partir des androgènes. Tous les paramètres ont été perturbés par les différentes formulations, néanmoins le glyphosate seul est moins toxique. Par conséquent le glyphosate a une action probablement amplifiée par les agents tensioactifs qui facilite sa pénétration cellulaire et sa stabilité ; dans ces

circonstances, on a probablement une facilité de biodisponibilité du glyphosate (55). D'autre part, une étude démontre aussi que le glyphosate peut perturber le cycle cellulaire des oeufs d'oursins en fonction de la présence ou de l'absence de tensioactifs dans la formulation commerciale (56).

Une récente étude vise à évaluer les effets oestrogéniques du glyphosate sur l'homme. Pour ce faire, les auteurs ont repris les concentrations retrouvées dans l'environnement après les pulvérisations qu'ils ont ensuite appliquées à des cellules cancéreuses humaines du sein cultivées *in vitro* pendant 24 heures. Des cellules ont été prélevées à 6 heures et 24 heures d'exposition pour évaluer les conséquences sur celle-ci. Après 6 heures d'exposition, on peut remarquer que le glyphosate par une amplification génique a augmenté le nombre des récepteurs aux oestrogènes alpha et bêta d'une manière dose dépendante. Néanmoins, l'amplification du récepteur bêta était plus rapide et plus forte que le récepteur alpha.

Après 24 heures d'incubation, on peut remarquer que seul les récepteurs alpha ont une amplification qui est également dose dépendante. Cette étude montre ainsi que le glyphosate peut être responsable d'amplification génique par une augmentation du nombre de récepteurs aux oestrogènes. De plus, cette étude émet également comme hypothèse que le glyphosate pourrait se fixer comme un agoniste sur les récepteurs aux oestrogènes et se comporterait ainsi comme un xéno-oestrogènes.

Cette publication fournit une meilleure compréhension du mécanisme possible de la toxicité du glyphosate au niveau des cellules cancéreuses

hormono-dépendantes du sein. Le glyphosate exercerait un effet prolifératif uniquement sur les cellules cancéreuses hormono-dépendantes. Toutefois, le glyphosate n'a aucun effet sur les cellules cancéreuses non hormono-dépendantes (57).

La culture du soja génétiquement modifié est autorisée dans certaines régions, notamment aux États-Unis. À ce jour il y a 77% de soja produit dans le monde qui est génétiquement modifié. Ce soja est porteur d'un gène qui lui confère une résistance au glyphosate. Le glyphosate est donc pulvérisé sur le soja OGM après sa germination pour détruire les adventices présents. Par contre, les plantes de soja non transgénique ne tolèrent pas un désherbage total ; ainsi si la plante est mise en contact avec le glyphosate elle meurt.

Le soja contient naturellement la génistéine ; cette molécule est une isoflavone : un antioxydant, avec des propriétés pseudo-oestrogéniques.

C'est un perturbateur endocrinien. En agissant sur les récepteurs aux œstrogènes, la génistéine peut provoquer des effets adverses en mimant les hormones (oestrogènes) naturellement produites par l'organisme. Par exemple, elle agit comme un agoniste faible au niveau des récepteurs aux oestrogènes des cellules tumorales du sein (57).

Par ailleurs, le glyphosate est un herbicide largement utilisé dans les plantations de soja. Le glyphosate est, par conséquent, susceptible de contaminer les produits à base de soja. Ainsi, il était intéressant de déterminer s'il existait un effet additif ou synergique des deux composés sur la croissance des cellules cancéreuses.

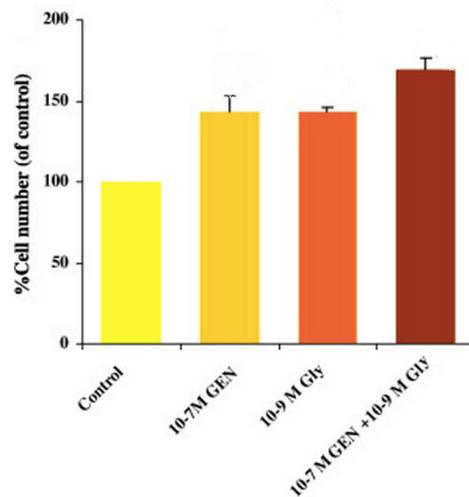


Figure 32 : Effet de la co-incubation de glyphosate et de la génistéine sur la croissance de cellule cancéreuse du sein hormono-dépendante après 72 heures d'exposition (57).

Les effets additifs de glyphosate et de la génistéine sur la prolifération de cellules cancéreuses du sein hormono-dépendantes ont donc été étudiés (figure 32).

Quand le glyphosate et la génistéine sont utilisés seuls, on a pour chacune des molécules une croissance cellulaire d'environ 140% par rapport à l'échantillon témoin.

Quand il y a une co-incubation de génistéine à 10^{-7} M et de glyphosate à 10^{-9} M, il y a une amplification significative de la croissance cellulaire jusqu'à 169% par rapport à l'échantillon témoin (fig. 32).

Ces résultats montrent qu'il y a un effet oestrogénique additif entre le glyphosate et la génistéine qui est le principal phytoestrogène du soja.

Ainsi, l'utilisation de produits alimentaires à base de soja et contaminés par le glyphosate peut présenter un risque de cancer du sein en raison du potentiel effet oestrogénique additif (57).

i) Toxicité par irritation.

La peau est l'organe du corps humain qui est le plus exposé aux polluants environnementaux, dont les herbicides pendant leur préparation et leur application.

La toxicité par irritation du glyphosate est connue depuis le début de la commercialisation du produit.

L'application cutanée répétée pendant 21 jours chez le lapin à une dose journalière de 5000 mg /kg et chez le rat à une dose journalière de 1000 mg/kg n'induit aucun effet systémique. Néanmoins, une irritation cutanée apparaît à partir de 1000 mg/kg/j chez le rat et de 5000 mg/kg/j chez le lapin. Toutefois après quatre semaines de récupération, les réactions cutanées ne sont plus présentes (38 et 53).

Toutefois d'autres auteurs considèrent depuis longtemps que le glyphosate utilisé de façon normale ou lors d'exposition chronique est inoffensif pour le derme (58).

Une récente publication étudie la mort cellulaire épidermique induite par le glyphosate. Celle-ci rapporte que le glyphosate peut avoir une action sur les

mitochondries, ce qui aura une incidence sur l'activation de la voie cytotoxique. Cette voie se manifeste par de nombreuses réactions d'oxydation, ce qui va provoquer un stress oxydant au niveau de la cellule épidermique, avec une évolution vers le phénomène d'apoptose et dans certaines conditions particulières vers une nécrose.

De plus, le stress oxydant n'est pas seulement dépendant de la dose de glyphosate, mais il est également lié à la durée d'exposition (59).

j) Toxicité du POEA.

Le POEA est un tensioactif non ionique utilisé dans de nombreuses formulations d'herbicides afin de favoriser la pénétration de la matière active dans les cuticules des plantes. Les tensioactifs utilisés dans la formulation des pesticides sont généralement considérés comme sans effets toxiques sur les animaux.

Une récente étude réalisée en 2014 par l'Université de Caen a étudié la toxicité du POEA, qui est le principal adjuvant du Roundup®. L'étude confirme la toxicité du POEA sur la vie aquatique à des doses correspondant à la pollution moyenne des rivières à proximité des zones agricoles. Cette étude a exploré l'action du POEA et du glyphosate sur le développement des larves d'huîtres. Les résultats montrent que le POEA seul est plus toxique que le glyphosate seul. Le POEA stoppe le développement larvaire des huîtres à faible dose (60).

Une seconde étude a étudié la toxicité du POEA, du glyphosate ainsi que de différentes formulations commerciales sur trois lignées cellulaires humaines (du rein, du foie et du placenta). Cette étude démontre que toutes les formulations commerciales sont plus toxiques que le glyphosate seul sur les trois lignées cellulaires.

De plus, le POEA apparaît comme l'agent testé le plus toxique sur les cellules humaines. De 1 à 3 ppm, il inhibe la respiration cellulaire. De plus, il est lipophile et possède la capacité de s'insérer dans la membrane pour pénétrer dans la cellule. On observe par conséquent une modification de l'intégrité de la membrane qui va évoluer vers une rupture, ce qui va engendrer une nécrose de la cellule.

Le POEA et le glyphosate peuvent avoir des effets toxicologiques d'addition quand ils sont tous deux dans la même formulation (61).

Dans ces circonstances, les formulations de pesticides doivent être étudiées en tant que mélanges, pour détecter les effets combinés qui pourraient induire des pathologies sur le long terme.

k) Cancérogénicité du glyphosate.

En mars 2015, la cancérogénicité du glyphosate a été évaluée par 17 experts de 11 pays au Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) de Lyon. Cette expertise réalisée à partir de la littérature scientifique a classé le glyphosate comme « probablement cancérogène pour l'homme » (Groupe 2A) (66).

À la suite de l'expertise du CIRC, en mars 2015, l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) classe le glyphosate comme substance « probablement cancérigène pour l'homme » (66).

En novembre 2015, l'Autorité européenne de Sécurité des Aliments (EFSA) a mis à jour le profil toxicologique du glyphosate. Elle en conclut que le glyphosate est peu susceptible de constituer une menace cancérigène pour l'homme. Par contre, l'EFSA introduit pour la première fois une DAR (Dose Aiguë de Référence), qui est la quantité qui peut être ingérée sur une brève période de temps sans être nocive pour la santé ; celle-ci a été fixée à 0,5 mg/kg de poids corporel par jour (67).

Néanmoins, la Commission européenne doit maintenant se décider de conserver oui ou non, l'inscription du glyphosate sur la liste des substances actives approuvées dans l'Union européenne. Cette inscription est une condition pour permettre aux États membres d'autoriser un herbicide sur son territoire. Par conséquent, si l'inscription du glyphosate n'est pas renouvelée, son utilisation sera interdite dans toute l'Union européenne.

CONCLUSION

Aujourd'hui le glyphosate est devenu un levier incontournable dans l'itinéraire technique d'implantation d'une nouvelle culture, ainsi que dans l'entretien des espaces verts et des voiries.

A ce jour, le glyphosate dispose d'évaluations toxicologiques qui concluent à très peu d'effet sur la santé humaine.

Cependant, ces résultats sont de plus en plus controversés suite à plusieurs publications issues du modèle animal qui lui attribuent des propriétés néphrotoxiques, neurotoxiques, tératogènes ainsi que des effets comme perturbateurs endocriniens. De plus, les formulations des herbicides à base de glyphosate peuvent contenir des tensioactifs qui sont eux-mêmes toxiques ; on peut donc s'interroger sur l'existence d'effets toxiques cumulatifs des différents composants.

De plus, on dispose de différentes techniques mécaniques qui permettraient de contourner l'utilisation des désherbants chimiques.

A l'heure actuelle, les politiques agricoles, environnementales et de la santé vont toutes dans le sens d'une réduction progressive des produits phytosanitaires tout en maintenant une agriculture performante.

LISTE DES FIGURES

- Figure 1 : Etiquetage CLP de produit phytosanitaire au 1^{er} juin 2015.
- Figure 2 : Les principaux pictogrammes de Danger du règlement CLP.
- Figure 3 : Ventes de produits phytosanitaires à travers le monde.
- Figure 4 : Chiffre d'affaires 2010 des ventes de pesticides pour l'Europe.
- Figure 5 : IFT, charge en pesticides par hectare et par production en France, année 2006.
- Figure 6 : Pulvérisateur à jet projeté.
- Figure 7 : Principe du jet projeté.
- Figure 8 : Pulvérisateur à jet porté.
- Figure 9 : Principe du jet porté.
- Figure 10 : Pulvérisateur pneumatique.
- Figure 11 : Principe du jet pneumatique.
- Figure 12 : Équipement de Protection Individuelle.
- Figure 13 : Herbicide systémique foliaire.
- Figure 14 : structure chimique du glyphosate.
- Figure 15 : Caractéristiques physico-chimiques du glyphosate.
- Figure 16 : Mécanisme d'action du glyphosate.
- Figure 17 : Etiquette réglementaire du glyphosate.
- Figure 18 : Déchaumeur à dents.
- Figure 19 : Déchaumeur à disques.
- Figure 20 : Labour
- Figure 21 : Résistante au glyphosate par mutation du gène EPSPS
- Figure 22 : Répartition des pesticides dans les jardins et espaces verts en France.
- Figure 23 : Répartition de l'utilisation des herbicides en France.
- Figure 24 : Pulvérisateur à dos.
- Figure 25 : Désherbage thermique à flamme direct.
- Figure 26 : Désherbage thermique à flamme indirect.
- Figure 27 : Désherbage thermique à la vapeur.
- Figure 28 : Désherbage thermique à la mousse.

Figure 29 : Proposition du mécanisme de neuro-toxicité du glyphosate dans l'hippocampe du rat.

Figure 30 : Motilité des spermatozoïdes des poissons zèbre exposés pendant 24h et 96h au glyphosate.

Figure 31 : Intégrité de l'ADN des spermatozoïdes des poissons zèbre exposés pendant 24h et 96h au glyphosate.

Figure 32 : Effet de la co-incubation de glyphosate et de la génistéine sur la croissance cellulaire.

BIBLIOGRAPHIE

(1) M. MAZOYER, L. ROUDART. Agriculture - Histoire des agricultures (consulté le 12 janvier 2015).

(2) Ministère de l'Agriculture, de l'Agroalimentaire et de la Forêt. Maîtrise des produits phytosanitaires (pesticides). Disponible sur : <http://www.agriculture.gouv.fr/maitrise-des-produits-phytosanitaires> (consulté le 12 janvier 2015).

(3) http://www.arpajonsurcere.com/environnement/article_choix_desherbant.pdf (consulté le 17 janvier 2015).

(4) Institut National de Recherche et de Sécurité. Fiche toxicologique glyphosate : FT 273, Edition 2009. Disponible sur : <http://www.inrs.fr/accueil/produits/bdd/doc/fichetox.html?refINRS=FT%20273> (consulté le 20 janvier 2015)

(5) J. MARC. Effets toxiques d'herbicides à base de glyphosate sur la régulation du cycle cellulaire et le développement précoce en utilisant l'embryon d'oursin. Thèse de Biologie. Université de Rennes 1, 2004. p 149.

(6) S. Gosciny, V. Hanot. Le glyphosate dans tous ses états. Institut Scientifique de Santé Publique Unité Pesticides. Disponible sur : http://www.afsca.be/laboratoires/labinfo/_documents/2012-01_labinfo7fr-p12_fr.pdf (consulté le 12 janvier 2012)

(7) H. Deram. Glyphosate : comment s'y retrouver parmi toutes les formulations. La France Agricole, 2002, n° 2944, p. 52.

(8) L. Bonin. Désherber autrement. Perspectives agricoles, 2009, n°369, p. 22-24.

(9) Chambre d'Agriculture Région Nord Pas de Calais. Le déchaumage, une méthode de désherbage. Disponible sur : http://www.agriculture-npdc.fr/fileadmin/documents/Publication/Bio/guide_dechaumage.pdf (consulté le 22 janvier 2015)

(10) M. Archambeaud. Le glyphosate est-il le 4e pilier de l'agriculteur de conservation? TCS, 2011, n°62, p. 28-30.

(11) Institut National de la Recherche Agronomique, Sous-Direction de la Qualité et de la Protection des Végétaux, Institut Français de la Vigne et du Vin, Chambre d'Agriculture. Note nationale entretien des sols viticoles 2008: La gestion de la résistance au glyphosate. Disponible sur : http://draaf.lorraine.agriculture.gouv.fr/IMG/pdf/53_31_Note_resistance_glyphosate_2008_cle039229.pdf (consulté le 22 janvier 2015).

(12) SB. Powles. Gene amplification delivers glyphosate-resistant weed evolution. PNAS, 2010, volume 107, n°3, p. 955-956.

(13) http://perso.menara.ma/fadil_itshm/pulverisateurs.htm (consulté le 22 janvier 2015).

(14) Y. Heinzlé. Pulvérisation en viticulture durable et choix du matériel et réglages. Institut Français de la Vigne et du Vin. Disponible sur : http://www.vignevin.com/fileadmin/users/ifv/publications/A_telecharger/Itin16_PulveVitiDurable1_BD.pdf (consulté le 22 janvier 2015).

(15) Union des Industries de la Protection des Plantes. Repères 2013. Disponible sur : <http://www.uipp.org/Boite-a-outils/Publications> (consulté le 23 janvier 2015).

(16) Observatoire des résidus de Pesticides. Les chiffres du marché. Disponible sur : <http://www.observatoire-pesticides.gouv.fr> (consulté le 23 janvier 2015).

(17) JP. Butault, CA. Dedryver, C. Gary. Écophyto R&D, Quelles voies pour réduire l'usage des pesticides ? INRA, 2010, n°1, p. 4.

(18) N. Bruneta, L. Guicharda, B. Omonb. L'indicateur de fréquence de traitements (IFT) : un indicateur pour une utilisation durable des pesticides. Courrier de l'environnement de l'INRA, n°56, 2008, p. 130-133.

(19) Directive 91/414/CEE du Conseil du 15 juillet 1991. Disponible sur : <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000339052> (consulté le 23 janvier 2015)

(20) Dictionnaire Larousse. Disponible sur : <http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais> (consulté le 23 janvier 2015).

(21) MSA. Lire et comprendre les nouvelles étiquettes. référence 11241, 2012.

(22) INRS. Etiquettes de produits chimiques. Attention, ça change! ED 6041, 2013.

(23) Syngenta. Découvrir et comprendre le nouveau classement CLP. Disponible sur : <http://www3.syngenta.com/country/fr/fr/pratiques-et-techniques/Reglementation/Articles-reglementation/Pages/reglementation-clp.aspx> (consulté le 24 janvier 2015).

(24) G. MIQUEL. Annexe 45 - Données statistiques sur les pesticides. Rapport de l'OPECST, 2003, n° 2152, p 128-131.

(25) Direction de l'information légale et administrative. Certiphyto : un certificat obligatoire pour les professionnels utilisant des produits phytopharmaceutiques. 2013. Disponible sur : <http://www.service-public.fr/professionnels-entreprises/actualites/00915.html> (consulté le 26 Janvier 2015).

(26) Sénat. LOI n° 2014-110 du 6 février 2014 visant à mieux encadrer l'utilisation des produits phytosanitaires sur le territoire national. JORF, 2014, n°0033, p. 2313.

(27) Union des entreprises pour la protection des jardins et des espaces verts. Désherber en collectivité, quels impacts sur l'Environnement? Disponible sur : <http://www.upi.fr> (consulté le 27 janvier 2015)

(28) National Institute of Environmental Health Sciences. Toxicology and Carcinogenesis Studies of Glyphosate. Encyclopedia of Toxicology, 1992, p.55.

(29) Krieger. Handbook of Pesticide Toxicology. Academic Press, 2001, volume 2, p.1668.

(30) G.M. Williams, R. Kroes, I.C. Munro MUNRO. Safety evaluation and risk assessment of the herbicide Roundup and its active ingredient, glyphosate, for Humans. Regulatory Toxicology and Pharmacology, 2000, volume 31, p. 117-165.

(31) R.C. Wester, J. Melendres, R. Sarason, J. McMaster, H. I. Maibach. Glyphosate skin binding, absorption, residual tissue distribution, and skin decontamination. Fundamental and Applied Toxicology, 1991, volume 16, p. 725-732.

- (32) D.W. Brewster, J. Warren, W.E. Hopkins. Metabolism of glyphosate in Sprague-Dawley rats: tissue distribution, identification, and quantitation of glyphosate-derived materials following a single oral dose. *Fundamental and Applied Toxicology*, 1991, volume 17, p. 43-51.
- (33) A. Anadon, M.R. Martinez-Larranaga, M.A. Martinez, V.J. Castellano, M. Martínez, M.T. Martín, M.J. Nozal, J.L. Bernal. Toxicokinetics of glyphosate and its metabolite aminomethyl phosphonic acid in rats. *Toxicology Letters*, 2009, volume 190, p. 91-95.
- (34) M. Watts. Glyphosate Monograph. Pesticide Action Network Asia & the Pacific, 2009, volume 1, p. 9-10.
- (35) Directorate European Food Safety: plant health, animal health and welfare, international questions. Review report for the active substance glyphosate. European Commission, 2002.
- (36) H.L. Lee, K.W. Chen, C.H. Chi, J.J. Huang, L. Tsai-Miin. Clinical Presentations and Prognostic Factors of a Glyphosate Surfactant Herbicide Intoxication. A Review of 131 Cases. *Academic Emergency Medicine*, 2000, volume 7, número 8, p. 906-910.
- (37) C. Chan, J.F. Mahler. NTP Technical Report on Toxicity Studies of Glyphosate Administered in Dosed Feed to F344/N Rats and B6C3F1 Mice. National Toxicology Program, 1992, nº16, p. 34.
- (38) C. Cox. Glyphosate Fact Sheets: Part 1 Toxicology. *Journal of Pesticide Reform*, 1995, volume 15. p.3.
- (39) S. Kumar, M. Khodoun, E. M. Kettleson, C. McKnight, T. Reponen, S. A. Grinshpun, A. Adhikari. Glyphosate-rich air samples induce IL-33, TSLP and generate IL-13 dependent airway inflammation. *Toxicology*, 2014, volume 325, p. 42-51.
- (40) M. Junguo, B. Yanzhen, L. Xiaoyu, Immunological and histopathological responses of the kidney of common carp (*Cyprinus carpio* L.) sublethally exposed to glyphosate. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 2015, volume 39, número 1, p. 1-8.
- (41) K. Wunnapuk, G. Gobe, Z. Endre, P. Peake, J.E. Grice, M.S. Roberts, N. A. Buckley, L. Xin. Use of a glyphosate-based herbicide-induced nephrotoxicity model to investigate a panel of kidney injury biomarkers. *Toxicology Letters*, 2014, volume 225, p. 192-200
- (42) X.F. Wang, S. Li, A.P. Chou, J.M. Bronstein. A Inhibitory effects of pesticides on proteasome activity: Implication in Parkinson's disease. *Neurobiology of Disease*, 2006, volume 23, p. 198-205.
- (43) S.M. Bradberry, A.T. Proudfoot, J.A Vale. Glyphosate Poisoning. *Toxicological Reviews*, 2004, Volume 23, nº 3, p. 159-167
- (44) E.R. Barbosa, M. D. Leiros da Costa, L.A. Bacheschi, M. Scaff, C. Leite. Parkinsonism after glycine-derivate exposure. *Movement Disorders*, 2001, Volume 16, p. 565-568.
- (45) W. Gang, X. Ning-Fan, Y. Tan, Q. Cheng, S. Chen. Parkinsonism after chronic occupational exposure to glyphosate. *Parkinsonism & Related Disorders*, 2011, Volume 17, nº 6, p. 486-487.
- (46) Y. Gui, X. Fan-ning, H. Wang, W. Gang, S. Chen. Glyphosate induced cell death through apoptotic and autophagic mechanisms. *Neurotoxicology and Teratology*, 2012, Volume 34, nº 3, p. 344-349.

- (47) R. Negga, J.A. Stuart, M.L. Machen, J. Salva, A.J. Lizek, S.J. Richardson, A.S. Osborne, O. Mirallas, K.A. Vey, V.A. Fitsanakis. Exposure to glyphosate- and/or Mn/Zn-ethylene-bis-dithiocarbamate-containing pesticides leads to degeneration of γ -aminobutyric acid and dopamine neurons in *Caenorhabditis elegans*. *Neurotox Res*, 2012, volume 281, p. 281-290.
- (48) D. Cattani, V. Cavalli, C. Rieg, J. Domingues, T. Dal-Cim, C. Tasca, F. Silva, A. Zamoner. Mechanisms underlying the neurotoxicity induced by glyphosate-based herbicide in immature rat hippocampus: Involvement of glutamate excitotoxicity. *Toxicology*, 2014, Volume 320, p. 34-45.
- (49) A. Soso, L.J.G. Barcellos, M. Paiva, L. Kreutz, R. Quevedo, D. Anziliero, M. Lima, L. Silva, F. Ritter, A. Bedin, J. Finco. Chronic exposure to the herbicide rather than a concentration sublethal glyphosate *Environ. Toxicol. Pharmacol.*, 2008, volume 58, p. 308-313.
- (50) T. Webster, L. Laing, H. Florance, E.M/ Santos. Effects of glyphosate and Eastern formulation, Roundup, reproduction on zebrafish. *Environ. Sci. Technol.*, 2014, volume 48, p. 1271-1279.
- (51) M. Yousef, M.H. Salem, H.Z. Ibrahim, S. Helmi, M.A/ Seehy, K. Bertheussen. The toxic effects of carbofuran and glyphosate on semen characteristics in rabbits. *J. Environ. Sci. Health*, 1995, volume 30, p. 513-534.
- (52) F. Lopesa, A. Juniora, C. Corcinib, A. Silva, V. Guazzellid, G. Tavaresd, C. Rosaa. Effect of glyphosate on the sperm quality of zebrafish *Danio rerio*. *Aquatic Toxicology*, 2014, Volume 155, p. 322-326.
- (53) Organisation Mondiale de la Santé. Glyphosate. Critères d'hygiène de l'environnement, 1994, n° 159, p. 5.
- (54) S. Richard, S. Moslemi, H. Sipahutar, N. Benachour, G. Seralini. Differential effects of glyphosate and Roundup on human placental cells and aromatase. *Environmental Health Perspectives*, 2005, volume 13, n° 6, p. 716-720.
- (55) C. Gasnier, C. Dumont, N. Benachour, E. Clair, M. Chagnon, G. Seralini. Herbicide glyphosate are endocrine disruptors & Toxic lines in Human Cells. *Toxicology*, 2009, volume 262, p. 184-191.
- (56) J. Marc, O. Mulner-Lorillon, R. Bell. A pesticide glyphosate affect the regulation of the cell cycle. *Biol. Cell*, 2004, volume 96, p. 245-249.
- (57) S. Thongprakaisang, A. Thiantanawat, N. Rangkadilok, T. Suriyo, J. Satayavivad. Glyphosate induces human breast cancer cells growth via estrogen receptors. *Food and Chemical Toxicology*, 2013, Volume 59, p. 129-136.
- (58) G. Williams, R. Kroes, C. Munro. Safety Evaluation and Risk Assessment of the Herbicide Roundup and Its Active Ingredient, Glyphosate, for Humans. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 2000, volume 31, p. 117-165.
- (59) C. Heu, C. Elie-Caille, V. Mougey, S. Launay, L. Nicod. A step further toward glyphosate-induced epidermal cell death: Involvement of mitochondrial and oxidative mechanisms. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 2012, Volume 34, n° 2, p. 144-153.
- (60) A. Mottier, J. Pini, K Costil. Effects of a POEA surfactant system (Genamin T-200(®)) on two life stages of the Pacific oyster, *Crassostrea gigas*. *Toxicol Sci.*, 2014, volume 39, p. 211-215.
- (61) R. Mesnage, B. Bernay, G. Seralini. Ethoxylated adjuvant glyphosate-based herbicides are the active ingredients of human cell toxicity. *Toxicology*, 2013, Volume 313, p. 122-128.

(62) Guide des bonnes pratiques d'usage des produits phytopharmaceutiques dans le jardin. Disponible sur : <http://mag.plantes-et-jardins.com/conseils-de-jardinage/fiches-conseils/guide-des-bonnes-pratiques-d-usage-des-pesticides> (consulté le 23 février 2015).

(63) Industry Task Force On Glyphosate. Le glyphosate : son mécanisme d'action. Disponible sur <http://www.glyphosateeu.fr/le-glyphosate-son-mecanisme-daction> (consulté le 25 novembre 2015).

(64) R. Corbaz. Principes de Phytopathologie et de lutte contre les maladies des plantes. Presse polytechniques et universitaires romandes, 1990, p47.

(65) J. Maherou. Les pesticides : quelles conséquences pour la santé ? Disponibles sur : <http://www.asef-asso.fr/mon-jardin/nos-syntheses/2124-l-usage-de-pesticides-quelles-consequences-pour-la-sante> (consulté le 6 décembre 2015).

(66) K. Z Guyton, D. Loomis, Y. Grosse, F. El Ghissassi, L. Benbrahim-Tallaa, N. Guha, C. Scoccianti, H. Mattock, K. Straif. Carcinogenicity of tetrachlorvinphos, parathion, malathion, diazinon, and glyphosate. *The Lancet Oncology*, 2015, volume 16, p. 490-491.

(67) European Food Safety Authority, EFSA explains the carcinogenicity assessment of glyphosate. Disponible sur : http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/4302_glyphosate_complementary.pdf (consulté le 16 janvier 2015).

(68) H. Maibach. Roundup formulation. Elimination and dermal penetration in monkeys. University of California, 1983, n°81.

PICQUE Aymeric

EVALUATION DES IMPACTS DU GLYPHOSATE SUR LA SANTE HUMAINE.

Thèse pour le diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

Université de Picardie Jules Verne

Année 2016

Mots clefs : toxicologie, glyphosate, POEA, herbicide, pesticide, santé, environnement,

RESUME : À ce jour, le glyphosate, connu essentiellement sous le nom commercial de Roundup®, est l'herbicide le plus utilisé dans le monde entier pour le désherbage des cultures, des espaces verts et des jardins, dû à son efficacité et à sa simplicité d'utilisation.

Jusqu'à présent, le glyphosate dispose d'une évaluation toxicologique présumée faible pour l'homme.

Néanmoins, cette évaluation toxicologique du glyphosate est de plus en plus controversée.

Plusieurs publications issues du modèle animal lui attribuent des propriétés néphrotiques, neurotoxiques, tératogènes ainsi que des effets comme perturbateurs endocriniens.

De plus, les formulations de glyphosate peuvent contenir des tensioactifs qui sont eux-mêmes toxiques. On peut donc s'interroger sur la présence d'effets toxicologiques cumulatifs entre les différents composants.

Cependant, la communauté scientifique reste divisée sur les effets toxiques du glyphosate chez l'homme.

Toutefois, on dispose aujourd'hui de différentes techniques mécaniques et thermiques qui permettraient de contourner l'utilisation des désherbants chimiques.

Jury :

Président : Pr POPOVICI Théodora
Professeur de Toxicologie

Membres : Dr DEBALLON Jean-Baptiste
Docteur en Pharmacie
Dr DOVAL Camille
Docteur en Pharmacie