



Le 12 novembre 2020

Glyphosate : trois ans après, l'UE doit aller au bout de ses réformes.

En novembre 2017 l'UE accordait une prolongation de 5 ans au Glyphosate, après deux ans d'intense controverse suite à la publication de l'expertise du CIRC (Centre international de recherche sur le cancer dépendant de l'Organisation mondiale de la santé) en 2015 (1).

Cette controverse n'avait rien de scientifique et sa première dimension était une question de méthode: expertise scientifique, par des experts sans conflits d'intérêt, portant, dans le cas du CIRC, sur la littérature publiée et consultable par tout un chacun. Expertise réalisée par les agences réglementaires basée principalement sur les tests réalisés par l'industriel, tests et dossier d'homologation n'étant contrôlés que par les experts de ces mêmes agences. N'oublions pas la manipulation de celles-ci par la firme Monsanto révélée par les « Monsanto papers ». Faut-il rappeler les connivences dont la firme a bénéficié aux Etats-Unis au sein de l'EPA, l'agence américaine chargée d'évaluer le Glyphosate (2). Les soupçons par la firme elle-même depuis 1999, sur les propriétés génotoxiques du Glyphosate et ses manoeuvres pour semer le doute (3) ? Enfin le copier-coller de l'Institut de gestion des risques allemand, le BfR, concernant la sélection des études de génotoxicité réalisée par les experts de Monsanto (4) ?...

Aussi lorsque fut voté le renouvellement d'autorisation du Glyphosate auquel la France s'était opposé, cette déclaration d'Emmanuel Macron, alors que l'UE engageait un processus de révision de ses réglementations, nous parut fort importante (5) : **« La France souhaite que la Commission fasse rapidement, comme elle l'a annoncé, des propositions de réforme du cadre européen d'évaluation des substances chimiques, afin de renforcer sa transparence et son indépendance. »**

Il affirmait aussi qu'il souhaitait *« que l'utilisation du glyphosate soit interdite en France dès que des alternatives auront été trouvées, et au plus tard dans trois ans »*. Sur ce point il faut d'urgence informer le Président : l'alternative existe et se nomme « agriculture biologique ». Celle-ci outre son intérêt nutritionnel, s'inscrit par ailleurs dans le scénario d'une production agricole moins émettrice de gaz à effets de serre (6) (7). Et s'il faisait référence aux alternatives chimiques celles-ci nécessitent une confiance parfaite dans le processus d'évaluation européen : retour donc, à la question précédente !

Trois ans ayant passé, nous souhaitons, au vu d'études publiées depuis l'expertise du CIRC en 2015, montrer ce que les failles de l'expertise européenne révèlent sur son « *manque de transparence et sur son indépendance* ». Car rien n'est venu contredire les principales conclusions de l'agence de l'OMS, spécialisée depuis plus de 40 ans dans l'expertise sur les risques carcinologiques des substances chimiques.

Quelles étaient donc les conclusions du CIRC en 2015 (8)?

Elles étaient claires - le Glyphosate est un cancérigène probable pour l'homme, certain pour l'animal, et a un caractère génotoxique – mais ne furent partagées par aucune agence réglementaire. Comment une telle divergence d'appréciation est-elle possible, alors que par sa méthodologie et la qualité de son expertise, le CIRC est une référence incontournable dans le milieu scientifique et médical ?

Avant d'examiner les critères principaux qui fondent son avis, il faut remarquer que la conclusion du CIRC « *limited évidence* » chez l'homme et « *sufficient évidence* » chez l'animal, aurait dû conduire à un classement CMR 1B du Glyphosate – c'est-à-dire cancérigène probable - si l'agence européenne avait partagé cette conclusion. C'est le fond du problème car en droit européen (règlement « pesticides » 1107/2009, annexe 2) il s'agit d'un critère d'exclusion du marché (9)! L'UE utilise pourtant les mêmes termes que le CIRC pour caractériser les effets cancérigènes, mieux elle se réfère au CIRC !

« *The terms 'sufficient' and 'limited' have been used here as they have been defined by the International Agency for Research on Cancer (IARC) "!* (règlement européen 1272/2008 dit CLP, Annexe I: 3.6.2.2.3)

Examinons maintenant ces trois affirmations particulièrement importantes pour l'argumentation du CIRC.

1) Les preuves limitées chez l'homme du caractère cancérigène (« *limited evidence* »).

Le CIRC fonde son avis sur la prise en compte de la seule étude de cohorte dont les résultats étaient alors disponibles, l'AHS (Agricultural Health Study). Or globalement les très nombreuses études épidémiologiques publiées sur cette cohorte ne montrent pas d'association entre l'exposition au Glyphosate et les cancers étudiés.

Mais contrairement au BfR (organisme allemand chargé du rapport) le CIRC prendra en compte plusieurs études cas-témoins et conclura que celles conduites aux USA, au Canada et en Suède montrent un risque de LNH (lymphome non hodgkinien) associé au Glyphosate. A priori, les études de cohorte apportent un meilleur niveau de preuve que les études cas-témoins (grâce notamment à une meilleure appréciation des expositions, mais c'est à pondérer en fonction des effectifs – assez faibles dans AHS, 92 cas de LNH contre 650 d'une méta-analyse d'études cas-témoins – et à la durée médiane de suivi, ici dans l'AHS de 6,7 ans seulement).

Il est important de considérer des données épidémiologiques dont ne disposait pas le CIRC en 2015 :

- **tout d'abord les résultats 2018 de l'AHS (10)** : l'excès de risque de LNH (incluant les myélomes) de 1,1 n'est toujours pas significatif (IC : 0,83 – 1,51).

- **la méta-analyse de Zhang (11)** incluant les résultats 2018 de l'AHS, montre pour les personnes les plus exposées aux formulations à base de Glyphosate, une augmentation de 41 % du risque de LNH (IC : 1,13 – 1,75)

- **enfin la cohorte AgricoH** (12) incluant l'AHS (51000 participants), Agrican (France, 127 000) et CNAP (Norvege 137 800) montre que l'exposition au Glyphosate est associée à un sur-risque de 36 % de lymphome diffus à grandes cellules B (variété la plus courante) (IC : 1- 1,85). Il s'agit d'une vaste étude prospective sur 10 ans, avec appréciation de l'exposition soit par questionnaire soit par utilisation des matrices emploi-exposition, et comparaison utilisateurs de G versus non utilisateurs).

L'ensemble de ces données montre que les signaux mis en évidence dans les études cas-témoins retenues par le CIRC (excès de LNH), sont confirmés par les résultats des grandes cohortes récentes chez les travailleurs les plus exposés.

2) le caractère certain de l'effet du Glyphosate chez l'animal :

Cette appréciation du CIRC est contestée par les agences réglementaires, en particulier sur la base d'études industrielles auxquelles le CIRC n'a pas eu accès, montrant une absence de différence significatives avec les « données » historiques (13). Ces données historiques qui correspondent aux effets observés dans les groupes contrôles d'études antérieures, répondent à des critères stricts comme le rappellent Portier et ses co-auteurs. Or une seule étude aurait utilisé la même souche de souris que les contrôles historiques, mais a été rapportée plus de 10 ans après que les données historiques de contrôle aient été mises au point.... A la demande de députés européens, Monsieur Portier, toxicologue et biostatisticien de renommée mondiale, ancien directeur de plusieurs institutions de recherche fédérales américaines, a eu accès aux données des études confidentielles sur le glyphosate, celles transmises par les industriels aux autorités européennes. Selon M. Portier, la ré-analyse de ces données met en évidence **plusieurs cas de cancer dus au glyphosate**, qu'il classe dans sa publication en fonction du niveau de preuve, et qui n'ont pas été pris en compte par les agences d'expertise européennes (14). Dans une publication récente (15) les accusations du même toxicologue sont fortes : « Les analyses menées dans le cadre de cette étude soutiennent clairement la conclusion du CIRC selon laquelle il existe des preuves suffisantes pour dire que le glyphosate provoque le cancer chez les animaux de laboratoire. **En revanche, les autorités réglementaires qui examinent ces données semblent s'être appuyées sur des analyses menées par le déclarant et non sur leurs propres analyses des données** ».

3) le caractère génotoxique du Glyphosate affirmé par le CIRC :

Une étude américaine (16) permet de comprendre la différence d'appréciation entre agences réglementaires (EPA américaine, EFSA et ECHA pour l'Europe) et le CIRC. Ce dernier fonde son expertise sur la littérature scientifique publiée dans des revues à comité de lecture et seulement sur elles. C'est presque l'inverse pour les agences qui fondent leur avis essentiellement sur les données fournies par les industriels, suivant des « lignes directrices » établies par l'OCDE ou l'UE (*). En outre dans cette étude l'agence américaine donne peu de poids aux études portant sur les formulations à base de Glyphosate, car son analyse est axée sur l'exposition alimentaire de la population générale, donc aux résidus de Glyphosate retrouvés dans l'alimentation. Outre le fait que EPA et CIRC n'étudient pas la même chose (exposition alimentaire versus exposition plutôt professionnelle aux herbicides à base de glyphosate, GBH), l'étude du Pr Benbrook met en évidence deux problèmes majeurs :

- **Le poids des études financées par l'industrie** : celles-ci représentent pour l'agence américaine (gageons que cela ne doit pas être très différent pour les agences européennes) les 2/3 des études examinées.
- Le biais majeur introduit par ce phénomène : 1% des études fournies par les industriels montrent des effets génotoxiques, alors que le CIRC retrouve ces mêmes effets dans un peu plus de 70% des études publiques sur lesquelles il fonde son expertise ! Les études portant sur la formulation complète à base de Glyphosate (GBH) révèlent la même « cécité » des industriels : quand 75% des 65 essais retenus par le CIRC et portant sur les GBH révèlent des effets génotoxiques, aucun des 43 essais présentés par les industriels à l'EPA n'en montre !

(*) « Les Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques sont un ensemble de méthodes d'essai les plus pertinentes et internationalement reconnues utilisées par les gouvernements, l'industrie et les laboratoires indépendants pour évaluer la sécurité des produits chimiques. Elles sont principalement utilisées pour les essais réglementaires de sécurité, la notification et l'enregistrement des produits chimiques ». Site OCDE consulté le 10/11/20

Au total :

Les études épidémiologiques parues depuis 2015 confortent l'avis du CIRC. Mais on voit bien que même pour une substance sur le marché depuis plus de 40 ans, les études épidémiologiques n'apportent que très tardivement des éléments de réponse.

Les exemples que constituent l'analyse des effets cancérigènes et du caractère génotoxique du Glyphosate, révèlent un manque de transparence permettant la dissimulation de données (cf contre-expertise Portier) ainsi qu'une dépendance aux données industrielles inscrite dans la réglementation européenne.

Au-delà de l'évaluation du seul Glyphosate il était donc urgent que les agences européennes « renforcent leur transparence et leur indépendance » particulièrement :

- **En remettant en cause le caractère confidentiel des données**
- **En limitant le poids concédé aux industriels qui fournissent l'essentiel des données aux agences.** Le moyen est pourtant simple : pas de données (produites par des labos indépendants désignés par les agences) pas de marché !

Où en est l'Europe sur ces questions ?

- **Après un an de discussion, le Parlement et les Etats membres sont tombés d'accord en avril 2019 pour forcer l'EFSA à publier les études** qu'elle reçoit des entreprises pour appuyer leur demande de mise sur le marché et attester de l'innocuité de leurs substances. Cette avancée est la conséquence directe de l'initiative citoyenne « Stop Glyphosate », lancée début 2017 par plusieurs organisations non gouvernementales (ONG), qui a rassemblé plus d'un million de signatures en faveur de changements du système d'évaluation des risques sanitaires et environnementaux des pesticides.
- **La nouvelle réglementation prévoit également la création d'une base de données européennes reprenant toutes les études de l'industrie,** dès le moment où les premiers tests commencent. Et ce afin d'empêcher qu'une entreprise ne communique que les études

aux conclusions qui lui sont favorables. Ces nouvelles règles devraient entrer en application dès 2021.

- **Il s'agit d'avancées incontestables mais qui pour autant ne répondent que partiellement à l'initiative citoyenne « Stop Glyphosate »**, qui souhaitait notamment que les études soumises lors de l'approbation soient commandées par les autorités publiques, et non plus menées par l'industrie. Aux industriels de financer les études des produits qu'ils veulent mettre sur le marché, aux agences de faire réaliser par des laboratoires indépendants les tests nécessaires.

Ce combat reste à mener.

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

Il classe les substances chimiques à partir d'un protocole inchangé depuis 40 ans (experts sans lien d'intérêts avec l'agent examiné, à partir d'une revue de la littérature internationale publiée, donc accessible à une contre-expertise, classement selon le niveau de preuve scientifique) en : groupe 1 : agent cancérigène pour l'homme ; 2 A : agent probablement cancérigène pour l'homme ; 2 B : l'agent pourrait être cancérigène ; 3 : non classifiable quant à sa cancérogénicité pour l'homme ; 4 : probablement pas cancérigène.

(2) Le Monde, 17 mars 2017

(3) Le Monde, Roundup, ce que révèlent les Monsanto papers, Stéphane Foucart

(4) Le Monde, 26 novembre 2017, Glyphosate : révélations sur les failles de l'expertise européenne, Stéphane Horel et Stéphane Foucart

(5) Stéphane Foucart et St Horel, Le Monde

(6) Seconda et al, 2018. Identification of sustainable dietary patterns by a multicriteria approach in the NutriNet Santé cohort. Journal of Cleaner Production.

(7) Baudry J et al, 2019. Improvement of diet sustainability with increased level of organic food in the diet : findings from the BioNutriNet cohort. American Journal of Clinical Nutrition.

(8) Monographie 112

(9) Pour l'UE les cancérigènes sont classés en : 1A : cancérigènes certains 1B cancérigènes probables 2 : cancérigènes suspectés. Les substances de catégories 1A et 1B sont soumises à exclusion du marché européen (Règlement 1107/2009, annexe 2)

(10) Andreotti et al 2018

(11) Zhang, Mutation Research, 2019

(12) Leon, International Journal of Epidemiology, 2019

(13) Portier CJ, et al. J Epidemiol Community Health August 2016 Vol 70 No 8

(14) Stéphane Foucart et Stéphane Horel, Le monde 29 mai 2017, Glyphosate et cancer : des études-clés sous-estimées.

(15) Portier Environmental Health (2020) 19:18, A comprehensive analysis of the animal carcinogenicity data for glyphosate from chronic exposure rodent carcinogenicity studies

(16) Benbrook *Environ Sci Eur* (2019) 31:2. *How did the US EPA and IARC reach diametrically opposed conclusions on the genotoxicity of glyphosate-based herbicides?*