

99% de la population française présentent des niveaux quantifiables de glyphosate dans les urines, les hommes, les jeunes et les agriculteurs présentent des valeurs plus élevées

Daniel Grau¹, Nicole Grau¹, Quentin Gascuel¹, Christian Paroissin², Cécile Stratonovitch³, Denis Lairon⁴, Damien A. Devault⁵, Julie Di Cristofaro^{6*}

* Email: julie.dicristofaro@efs.sante.fr

1 Association Campagne Glyphosate, France

2 Université de Pau Et Des Pays de l'Adour, CNRS, LMAP, E2S UPPA, Pau, France

3 ARSEAA, Pôle Guidance infantile, Psychiatrie infanto-juvénile secteur III, Labège, France

4 Faculté de Médecine de la Timone, Aix Marseille Université, INSERM, INRA, C2VN, Marseille, France

5 Centre Universitaire de Formation Et de Recherche de Mayotte, Dembeni, Mayotte, France

6 ADES, Aix Marseille University, CNRS, EFS, Marseille, France

Reçu : 23 juillet 2021 / accepté : 10 Décembre 2021

A publier dans le journal scientifique Environmental Science and Pollution Research, en Janvier 2022.

Résumé

La France est le premier pays consommateur de pesticides en Europe. Le glyphosate est le pesticide le plus utilisé dans le monde et est détecté dans la population générale des pays industrialisés, avec des niveaux plus élevés chez les agriculteurs et les enfants. Peu de données sont disponibles concernant l'exposition en France.

Notre objectif était de quantifier les taux de glyphosate dans la population générale française et de rechercher une éventuelle association de ces taux avec les saisons, les caractéristiques biologiques des participants, leur mode de vie, habitudes alimentaires et leur profession.

6848 personnes ont participé à cette étude conduite entre 2018 et 2020. Les données des participants incluent leur âge, sexe, le lieu de résidence, la situation professionnelle et des informations alimentaires. Les premières urines ont été analysées dans un seul laboratoire, le glyphosate a été quantifié par la méthode ELISA.

Nos résultats montrent une contamination générale de la population française, avec du glyphosate quantifiable dans 99,8% des échantillons d'urine et un niveau moyen de 1,19 ng/ml +/- 0,84 après ajustement par l'indice de masse corporelle (IMC). Nous confirmons des niveaux de glyphosate plus élevés chez les hommes et les enfants. Nos résultats confirment la présence de glyphosate par l'alimentation et l'eau de boisson: des niveaux plus faibles de glyphosate sont associés à une consommation dominante d'aliments biologiques et à de l'eau filtrée. Une exposition professionnelle plus élevée est confirmée chez les agriculteurs et les agriculteurs travaillant en milieu viticole.

Ainsi, nos résultats montrent une contamination générale de la population française par le glyphosate, et contribuent en outre à la description d'une contamination généralisée dans les pays industrialisés.

Mots-clés : glyphosate ; France ; population générale ; habitudes alimentaires ; exposition professionnelle

Introduction

Après la Seconde Guerre mondiale, le modèle agricole français évolue avec une importante mécanisation, l'amélioration des cultures et l'utilisation accrue de produits chimiques (produits phytopharmaceutiques et engrais). L'agriculture se professionnalise et se spécialise. Au cours des 40 dernières années, le nombre d'agriculteurs français est passé de 1,61 million en 1982 à 0,4 million en 2019. De plus, 1,1 million d'exploitations ont été recensées en 1988 contre 0,45 million en 2013. Aujourd'hui, 29 millions d'hectares (ha) sont dédiés à l'agriculture (54 % de la superficie française), avec une moyenne de 61 ha par exploitation. La taille des exploitations est très variable selon les productions végétales : 87 ha par exploitation pour la production céréalière, 10 ha pour l'horticulture ou le maraîchage (Agreste 2020b, d, e, INSEE 2020).

L'utilisation de pesticides a entraîné le rejet de résidus dans l'environnement, les écosystèmes et la chaîne alimentaire (Hussain et al. 2015 ; Schulz et al. 2021). Malgré une progression sensible de la production biologique (Agreste 2020e), l'achat et l'utilisation de pesticides dans l'agriculture française ont augmenté de 25 % au cours de la dernière décennie (Mandard 2020). La France fait partie des dix premiers pays utilisateurs de pesticides au monde (WorldAtlas 2021). En 2017, le désherbage chimique a augmenté dans presque toutes les zones de grandes cultures ; les données du ministère français de l'Agriculture indiquent que le nombre de pulvérisations chimiques (herbicides, fongicides, pesticides) par culture varie de 33 à 2,7 pour les cultures fruitière, viticole,

marâchère et céréalière (Agreste 2020a, e).

Le glyphosate, mis sur le marché en 1974 sous le nom commercial « Roundup », est l'herbicide à large spectre et le dessiccant pour les cultures le plus largement utilisé au monde, généralement pulvérisé sur les mauvaises herbes ou certaines cultures avant la récolte (Woodburn 2000). Le glyphosate, ou N-(phosphonométhyl) glycine, un composé organophosphoré (phosphonate) (Franz 1974), bloque une voie métabolique essentielle à la croissance de la plante (Steinrucken et Amrhein 1980).

La Limite Maximale de Résidus (LMR) de glyphosate en France pour l'eau potable est de 0,1 ng/ml. Dans les aliments solides, la LMR est plus élevée et atteint 20 mg/Kg pour les céréales, telles que l'avoine (20 mg/Kg), l'orge (20 mg/Kg), le blé (10 mg/Kg), les lentilles (10 mg/Kg), les haricots (2 mg/Kg), les pois (10 mg/Kg) et les graines de colza (10 mg/Kg) (Anses 2016, 2019). En France, le glyphosate a été retrouvé dans 53 % des échantillons d'aliments, dont 87,5 % des céréales du petit-déjeuner ; les concentrations varient de 40 g/Kg pour une céréale de petit-déjeuner à 2100 µg/Kg pour un échantillon de lentilles sèches (GénérationFutures 2017). Une autre étude menée en France a montré que le glyphosate était trouvé dans 100 % des échantillons de céréales infantiles (Anses 2016). En 2007, 9,5 % des échantillons de céréales testés en Europe par l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) contenaient du glyphosate. Une étude menée en Suisse sur des aliments achetés dans les supermarchés a trouvé les niveaux de glyphosate les plus hauts dans les céréales et les pâtes (Zoller et al. 2018). Le glyphosate a également été détecté dans les boissons ; en Allemagne, 6 bières sur 14 ont été testées positives au glyphosate. Tous les vins et jus de fruits testés en Suisse contenaient du glyphosate (Zoller et al. 2018).

L'exposition humaine au glyphosate, soit par l'ingestion d'aliments et d'eau, soit par exposition externe, a été largement étudiée. Cependant, en raison des différences de méthodologie entre les études, la comparaison directe des données est difficile (Connolly et al. 2020a).

Dans la population générale, la principale voie d'exposition semble être la nourriture, avec des niveaux d'exposition plus élevés dans les pays en développement (Acquavella et al. 2004). Le glyphosate a été retrouvé dans les urines dans la majorité des études (Gillezeau et al. 2019 ; Connolly et al. 2020a). Du glyphosate a été trouvé dans l'urine de près de la moitié des volontaires non-utilisateurs de 18 pays européens (CIRC 2015). Une revue de la littérature (Connolly et al. 2020a) a rapporté qu'environ 70 % des échantillons d'urine étaient positifs pour le glyphosate dans la population générale, avec des concentrations moyennes variant entre 0,28 ng/ml (McGuire et al. 2016) et 7,6 ng/ml (Varona et al. 2009). En Europe, une analyse rétrospective d'échantillons d'urine provenant d'Allemagne collectés entre 2001 et 2015 et analysés par GC-MS/MS (Gas Chromatography-Mass Spectrometry) a rapporté des concentrations de glyphosate égales ou supérieures à la limite de quantification de 0,1 ng/ml dans 31,8 % des échantillons, avec un pic en 2012 (57,5 %) et 2013 (56,4 %) et une concentration médiane légèrement supérieure à la limite de quantification (LOQ) (Conrad et al. 2017). Connolly et al., validant un protocole GC-MS avec une LOQ de 0,05 ng/ml, ont détecté du glyphosate dans 66% des échantillons d'urine allemands (Connolly et al. 2020b). Dans une étude récente menée sur des adultes portugais qui mangeaient principalement des aliments biologiques, le glyphosate mesuré dans les urines par GC-MS/MS a été détecté dans 28 % des échantillons (valeur médiane de 0,25 ng/ml) collectés en juillet, et détecté dans 73 % des échantillons collectés en octobre et analysés par HPLC-MS/MS (chromatographie liquide à haute performance couplée à une spectrométrie de masse) (valeur médiane de 0,13 ng/ml) (Nova et al. 2020).

Les hommes ont tendance à avoir une concentration urinaire moyenne de glyphosate plus élevée que les femmes, et les enfants une concentration moyenne plus élevée que les adultes (Curwin et al. 2007 ; Conrad et al. 2017).

Des études européennes récentes ont analysé les niveaux de glyphosate chez les enfants ; une étude danoise a montré que les enfants présentaient des niveaux de glyphosate plus élevés que leur mère (Knudsen et al. 2017). Cela a été confirmé par une étude allemande (Gillezeau et al. 2019) ; Lemke et al. (Lemke et al. 2021) ont montré que 52 % des 2144 échantillons d'urine de la première miction matinale d'enfants et d'adolescents allemands âgés de 3 à 17 ans présentaient un niveau de glyphosate supérieur à la LOQ (0,1 ng/ml) avec une moyenne géométrique de la concentration de 0,107 ng/ml. Ferreira et al. (Ferreira et al. 2021) ont également détecté du glyphosate dans 95,1% des 41 échantillons d'urine d'enfants portugais (2-13 ans), avec une moyenne arithmétique de 1,77 ng/ml et atteignant une valeur maximale de 4,35 ng/ml. Ces auteurs ont rapporté des valeurs d'études précédentes menées chez des enfants, avec des niveaux de détection allant de 11,1 % à 100 %, des moyennes arithmétiques de 0,1 à 2,7 ng/ml et des valeurs maximales de <0,1 à 18 ng/ml (listées dans (Ferreira et al. 2021)).

Les femmes enceintes sont également exposées au glyphosate (Parvez et al. 2018). En France, 43 % des femmes enceintes avaient du glyphosate dans leurs urines (moyenne 0,2 ng/ml et maximum 0,76 ng/ml) (Chevrier C. 2009). Une enquête américaine effectuée sur plusieurs régions et sur des échantillons d'urine du 2ème trimestre de maternité a révélé du glyphosate dans 95% des cas (LOD 0,014 ng/ml) par UPLC-MS/MS (Ultra Performance Liquid Chromatography) avec une médiane de 0,22 ng/ml (0,01 à 1,9 ng/ml) (Lesueur et al. 2021). De plus, Ruiz et al. (Ruiz et al. 2021) ont détecté du glyphosate dans l'urine de 54% des mères allaitantes espagnoles (n = 97) avec une moyenne géométrique de 0,12 ng/ml.

L'exposition professionnelle s'effectue par la peau, par les voies respiratoires et digestives, et ce de façon similaire pour les personnes vivant à proximité des exploitations agricoles. Les agriculteurs et leurs familles présentent des niveaux de glyphosate plus élevés que la population générale ; les niveaux de glyphosate moyens dans les urines après le travail varient entre 1,35 ng/ml en Europe (Connolly et al. 2017) et 292 ng/ml en Chine (Zhang et al. 2020). Les niveaux de glyphosate sont également plus élevés chez les enfants des agriculteurs (Jauhainen et al. 1991 ; Curwin et al. 2007).

D'importantes préoccupations pour la santé humaine ont été soulevées concernant l'exposition au glyphosate. Le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC), une agence spécialisée de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), a établi un lien entre le

lymphome non hodgkinien (LNH) et l'exposition au glyphosate, et a classé le glyphosate comme « cancérigène probable (Groupe 2 A) » (CIRC 2015) ; cette association a encore été confirmée (Leon et al. 2019, Zhang et al. 2019, Inserm 2021) ; cependant l'évaluation menée par l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) a conclu que le glyphosate est « peu susceptible de présenter un risque cancérigène pour l'homme et que les preuves ne suffisent pas pour cette classification concernant son potentiel cancérigène » (EFSA 2015). L'évaluation de l'EFSA s'est principalement appuyée sur des études menées par les industries agrochimiques (Portier et al. 2016 ; Benbrook 2019 ; Foucart 2021a, b).

Certaines études ont associé les herbicides à base de glyphosate à des effets neurotoxiques et à une altération du développement neurologique (Nevison 2014 ; de Araujo et al. 2016 ; von Ehrenstein et al. 2019 ; Ongono et al. 2020) ; à des mécanismes néphrotoxiques (Jayasumana et al. 2014 ; Gunarathna et al. 2018 ; Gunatilake et al. 2019) ; et à des effets perturbateurs endocriniens, notamment concernant les hormones sexuelles (Savitz et al. 1997 ; Garry et al. 2002 ; Dallegre et al. 2007 ; Alarcon et al. 2019 ; Manservigi et al. 2019 ; Ingaramo et al. 2020 ; Jarrell et al. 2020).

En raison de l'utilisation du glyphosate dans l'agriculture française, avec des données indiquant que le glyphosate est fréquemment présent dans l'alimentation, nous avons émis l'hypothèse qu'un grand pourcentage de la population française serait contaminé par le glyphosate.

Notre objectif dans cette étude était d'évaluer la fréquence et les niveaux de contamination au glyphosate dans la population française, à l'échelle nationale. Nous avons également cherché à déterminer une association potentielle des niveaux de glyphosate dans l'urine avec les saisons, les caractéristiques biologiques des individus, leur mode de vie, leurs habitudes alimentaires ou leur profession.

La mesure du glyphosate à partir d'un échantillon des premières urines est une estimation fiable de l'excrétion maximale de glyphosate chez l'homme (Faniband et al. 2021), le glyphosate a été ainsi quantifié chez 6848 participants volontaires recrutés dans toute la France métropolitaine et à La Réunion (Océan Indien).

Matériel & Méthodes

Participants, échantillon et collecte de données

L'étude a été conçue par l'association Campagne Glyphosate France (Foix, France). Le recrutement des participants a été organisé et conduit en France par les comités locaux entre juin 2018 et janvier 2020. Cent soixante-quinze sessions ont été organisées dans 63 départements français.

Tous les sujets ont donné leur consentement écrit pour participer à l'étude avant le prélèvement de l'échantillon. Aucun critère d'exclusion n'a été utilisé.

Au total, 6848 participants ont été recrutés. Il a été demandé aux participants de respecter le protocole suivant : ne pas uriner, boire, manger ou fumer au moins 6 heures avant le prélèvement d'urine.

Avant la collecte d'urine, un questionnaire écrit a été renseigné par chaque participant sur leurs informations socio-démographiques et leur mode de vie. Les données recueillies comprenaient l'âge, le sexe, la taille et le poids, la situation professionnelle, le lieu de résidence, la consommation de tabac, la pratique d'activité physique, des informations alimentaires générales (consommation d'aliments biologiques ; consommation de bière et de jus de fruits ; consommation d'eau du robinet, d'eau en bouteille, d'eau de source (puits ou source naturelle), ou d'eau filtrée). Le questionnaire indiquait également si le participant avait respecté le protocole avant la collecte d'urine.

Tous les échantillons ont été traités selon un protocole standardisé unique : les échantillons d'urine de la première miction matinale anonymisés ont été collectés dans des tubes en polypropylène (Nerbe Plus, Allemagne ; #02-502-3001), incubés 10 min à 70°C pour stabilisation et expédiés à température ambiante (TA) à Biocheck GmbH (Allemagne) pour analyse.

Quantification du glyphosate urinaire

Les échantillons d'urine ont été analysés pour déterminer les niveaux de résidus de glyphosate à l'aide du kit ELISA (glyphosate Enzyme-linked immunosorbent assays) (Abraxis, Inc., USA ; #500086). La plage de quantification du kit ELISA glyphosate dans l'eau sur un échantillon est de 0,075 - 4 ng/ml. La validation de la méthode analytique quantitative des échantillons d'eau, réalisée par le ministère de l'Environnement de l'Ontario, a montré que le coefficient de corrélation entre la méthode LC-MS et la méthode ELISA était de 0,804 (Abraxis Eurofin (Parmar)) et de 0,88 selon une autre étude de validation (Byer et al. 2008). La quantification du glyphosate par ELISA dans des échantillons d'eau, évaluée selon la méthode HPLC, a montré une corrélation de 0,99 (Clegg et al. 1999) ; des performances similaires des deux méthodes ont été confirmées (Rubio et al. 2003).

Les échantillons d'urine ont été analysés selon le protocole du fabricant, validé par Krüger et al. (Krüger et al. 2014) sur la base d'une

comparaison des données d'essais d'ELISA et de GC-MS sur des échantillons d'urine humaine.

Tous les dosages ont été effectués par le laboratoire Biocheck GmbH. L'ELISA a été réalisé selon le protocole du fabricant destiné aux échantillons d'urine humaine. Brièvement, 500 µl d'échantillon d'urine ont été filtrés avec un filtre centrifuge 3 K VWR à 3000 x g pendant 10 min, puis la couche supérieure a été transférée dans un nouveau tube et analysée selon le guide d'utilisation du kit ELISA pour Plaque Glyphosate. Les échantillons avec des concentrations de glyphosate supérieures à 4 ng/ml ont été dilués au 1:5^{ème} avec le diluant du kit et réanalysés. Les mesures ont été effectuées sur un automate Sunrise Microplate Reader (Tecan, Suisse). L'écart type mesuré par les échantillons intra-jour et inter-jour rapportés par Biocheck GmbH est de 0,13 ng/ml.

Analyses statistiques et interprétation des données

Les données des participants utilisées dans cette étude ont été anonymisées. Les mesures du glyphosate et les données auto-déclarées des participants (caractéristiques socio-démographiques et de mode de vie) sont présentées sous forme de nombres, de pourcentages ou de moyenne avec une étendue ou un écart type. Les données géographiques sont reportées sur une carte.

Les mesures du glyphosate ont été ajustées en fonction de l'indice de masse corporelle (IMC, défini par poids/taille²) comme proposé dans (Boeniger et al. 1993). Les différences de concentrations de glyphosate en fonction de chaque variable (âge, sexe, statut professionnel, lieu de résidence, statut tabagique, activité physique, informations alimentaires) ont été évaluées à l'aide des tests Anova ou de Kruskal-Wallis.

Pour les calculs statistiques toutes les analyses ont été effectuées à l'aide du logiciel R et son environnement (RCoreTeam 2020). Le niveau de signification statistique a été fixé à $\alpha = 0,05$.

Résultats

Caractéristiques de la population

Parmi les 6848 échantillons d'urine recueillis, 53 (0,8 %) n'ont pas pu être utilisés et ont été exclus des analyses ; la cohorte comprenait donc 6795 échantillons d'urine. La date et le lieu de prélèvement étaient disponibles pour tous les échantillons. La localisation géographique du lieu de résidence des participants est représentée sur la figure 1.

C:\Users\10018068\Downloads\Rplot03 (2).png Figure 1 : Emplacement géographique de la résidence des participants. La taille des cercles est proportionnelle au nombre de participants.

Cinq mille huit cents (5800) questionnaires remplis par les participants fournissant les informations demandées ont été analysés et inclus dans les analyses d'association.

Les caractéristiques des participants sont données dans le Tableau 1 ; 82 % des participants ont déclaré avoir respecté le protocole, l'âge médian est de 53 ans [0,5-94] et le sexe-ratio H/F est de 0,85. L'IMC, calculé en fonction de la taille et du poids est présenté dans le tableau 1 selon la classification de l'OMS. Concernant le mode de vie, 11,0 % des participants ont déclaré ne pas avoir d'activité physique et 13,4 % ont déclaré avoir consommé du tabac. Concernant les habitudes alimentaires, plus de la moitié des participants ont déclaré que leur alimentation habituelle comprenait au moins 60 % d'aliments bio. La consommation d'eau du robinet, en bouteille, de source et filtrée, de bière et de jus de fruits a également été rapportée dans le questionnaire. Le statut professionnel et l'environnement de travail ont également été fournis : notamment, 6,3 % des participants étaient des agriculteurs et 28,6 % étaient des retraités de la population générale. Les participants ont déclaré travailler en milieu rural dans une proportion plus élevée qu'en milieu urbain; à noter que 7,5% des participants travaillaient en milieu viticole.

Caractéristiques	Participants de l'étude
Respect du protocole (%)	82.3
Age (années)	53 [0.5-94]
Sexe (M/F ratio)	0.85

IMC, kg/m² (%)	
<i>Insuffisance pondérale, ≤18.5</i>	7.0
<i>Corpulence normale, 18.5-24.9</i>	67.4
<i>Pré-obésité, 25.0-29.9</i>	20.7
<i>Obésité de classe I, 30.0-34.9</i>	3.8
<i>Obésité de classe II, 35.0-39.9</i>	0.8
<i>Obésité de classe III, ≥40.0</i>	0.2
Activité physique (%)	
<i>Jamais</i>	11.0
<i>Occasionnellement</i>	27.6
<i>Régulièrement</i>	61.4
Fumeurs (%)	13.4
Proportion de consommation d'aliments bio (%)	
<i><40%</i>	17.3
<i>40-60%</i>	24.2
<i>>60%</i>	58.4
Consommation d'eau du robinet (%)	
<i>Jamais ou rarement</i>	21.7
<i>Occasionnellement</i>	8.8
<i>Tous les jours ou presque</i>	69.5
Consommation d'eau de source (%)	
<i>Jamais ou rarement</i>	80.6
<i>Occasionnellement</i>	10.1
<i>Tous les jours ou presque</i>	9.2
Consommation d'eau filtrée (%)	
<i>Jamais ou rarement</i>	73.0
<i>Occasionnellement</i>	4.3
<i>Tous les jours ou presque</i>	22.7
Consommation de bière (%)	
<i>Jamais ou rarement</i>	42.4
<i>Occasionnellement</i>	49.9
<i>Tous les jours ou presque</i>	7.7
Consommation de jus de fruits (%)	
<i>Jamais ou rarement</i>	40.1
<i>Occasionnellement</i>	44.4
<i>Tous les jours ou presque</i>	15.5
Situation professionnelle (%)	
<i>Retraité</i>	28.6
<i>Agriculteur</i>	6.3
<i>Sans emploi</i>	5.8
<i>Enfant</i>	4.2
<i>Autre activité</i>	55.1
Environnement de travail * (%)	
<i>Zone urbaine</i>	56.7
<i>Campagne (vignobles exclus)</i>	59.2
<i>Vignobles</i>	7.5

Tableau 1. Informations biologiques, socio-démographiques et de mode de vie des participants (N = 5800).

* Plusieurs réponses peuvent être données.

Le glyphosate est détecté dans 99,8 % des échantillons et est plus élevé au printemps et en été

Le glyphosate a été détecté quantitativement dans 6781 échantillons d'urine sur 6795 (99,8%). Dans l'analyse d'associations, les mesures inférieures à la LOQ (0,075 ng/ml) ont été considérées comme égales à 0,0 ng/ml. Le niveau moyen de glyphosate ajusté en fonction de l'IMC est de 1,19 ng/ml +/- 0,84, avec une étendue de [$<0,075$; 7.36].

Les données des 5800 questionnaires ont été utilisées pour évaluer les niveaux de glyphosate selon la saison de collecte des échantillons d'urine. Les échantillons prélevés entre Mai et Septembre ont montré des niveaux de glyphosate significativement plus élevés que ceux prélevés entre Octobre et Avril (Tableau 2 ; $p<0,001$).

Quelques séances de collecte d'urine ont été menées dans un même département : 1796 échantillons prélevés au moins à 4 périodes différentes de l'année dans un même département sont disponibles. Les mesures de glyphosate ont confirmé un niveau plus élevé au printemps-été qu'en automne-hiver (Tableau 2; $p<0,001$).

	Printemps-Été	Automne-Hiver
Tous les échantillons (N = 5647)	1.40 +/- 0.93	1.05 +/- 0.74
Échantillons collectés à différentes périodes dans un même département (N = 1796)	1.43 +/-0.88	1.05 +/-0.75

Tableau 2. Niveau de glyphosate ajusté en fonction de l'IMC (ng/ml) selon les saisons dans tous les échantillons de France, et dans les échantillons collectés dans un même département à différentes saisons.

Le niveau de glyphosate est plus élevé lors de la première miction

Les participants ayant déclaré avoir uriné moins de 6 heures avant le prélèvement (N = 983) présentent un niveau de glyphosate inférieur à celui des participants ayant respecté le protocole (N = 4583) (0,95 ng/ml +/- 0,67 vs 1,24 ng/ml +/- 0,83 ; $p<0,001$).

Le niveau de glyphosate est plus élevé chez les hommes et chez les jeunes participants et diminue avec l'âge

Les hommes (N = 2583) présentent des niveaux moyens de glyphosate plus élevés que les femmes (N = 3040) (1,27 ng/ml +/- 0,84 vs 1,13 ng/ml +/- 0,83 ; $p < 0,001$). Les niveaux de glyphosate sont également plus élevés chez les participants les plus jeunes, avec une diminution continue avec l'âge (tableau 3, $p<0,001$).

Age (années)	Niveau de glyphosate (ng/ml)
<16 (N = 217)	2.05 +/-1.29
16-39 (N = 1192)	1.44 +/- 0.92
40-49 (N = 1019)	1.26 +/- 0.83
50-59 (N = 1183)	1.11 +/- 0.73
60-69 (N = 1521)	0.99 +/- 0.67
70-79 (N = 468)	0.93 +/- 0.70
>79 (N = 37)	0.67 +/- 0.58

Tableau 3. Niveau de glyphosate ajusté en fonction de l'IMC (ng/ml) selon l'âge des participants.

Le niveau de glyphosate est associé au tabagisme et aux habitudes alimentaires

Le tabagisme est associé à des niveaux plus élevés de glyphosate

Le niveau de glyphosate est plus élevé chez les fumeurs (N = 717) que chez les non-fumeurs ou anciens fumeurs (N = 4930) (1,43 ng/ml +/- 0,91 vs 1,16 ng/ml +/- 0,82 ; $p<0,001$).

Une consommation importante d'aliments biologiques est associée à un niveau de glyphosate plus faible

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les participants qui consomment des aliments bio (quel que soit le pourcentage) (N = 5271) et ceux qui ne consomment aucun aliment bio (N = 216) (Tableau 4; 1,19 ng/ml +/- 0,84 vs 1,17 ng/ml +/-0,80 ; $p=0,68$). Cependant, les participants qui ont déclaré manger plus de 85 % d'aliments bio (N = 1327) affichent un niveau de

glyphosate inférieur à celui des autres participants (N = 3875) (1,16 ng/ml +/- 0,80 contre 1,21 ng/ml +/- 0,85 ; p=0,026).

Consommation d'aliments bio	Niveau de glyphosate (ng/ml)
Non (N = 216)	1.17 +/- 0.80
Oui (N = 5271)	1.19 +/- 0.84
Oui, moins de 85% (N = 3875)	1.21 +/- 0.85
Oui, plus de 85% (N = 1327)	1.16 +/- 0.80

Tableau 4. Niveau de glyphosate ajusté en fonction de l'IMC (ng/ml) selon la consommation d'aliments biologiques.

La consommation de bière et de jus de fruits est associée à un niveau de glyphosate plus élevé

Les participants qui boivent de la bière ont des concentrations de glyphosate significativement plus élevées que les autres participants de plus de 15 ans (Tableau 5 ; p<0,001). Les participants qui boivent du jus de fruits présentent des niveaux de glyphosate plus élevés que les non-consommateurs (Tableau 6 ; p=0,009).

Consommation de bière	Niveau de glyphosate (ng/ml)
Jamais ou rarement (N = 2153)	1.17 +/- 0.87
Occasionnellement (N = 2542)	1.20 +/- 0.81
Tous les jours ou presque (N = 378)	1.37 +/- 0.80

Tableau 5. Niveau de glyphosate ajusté en fonction de l'IMC (ng/ml) selon la consommation de bière.

Consommation de jus de fruits	Niveau de glyphosate (ng/ml)
Jamais ou rarement (N = 2151)	1.16 +/- 0.81
Occasionnellement (N = 2372)	1.21 +/- 0.86
Tous les jours ou presque (N = 829)	1.25 +/- 0.85

Tableau 6. Niveau de glyphosate ajusté en fonction de l'IMC (ng/ml) selon la consommation de jus de fruits.

La consommation d'eau du robinet et de source est associée à des niveaux de glyphosate plus élevés tandis que la consommation d'eau filtrée est associée à des niveaux de glyphosate plus faibles

Les participants qui boivent de l'eau du robinet ou de l'eau de source présentent des niveaux de glyphosate plus élevés (Tableau 7 ; p=0,011 et Tableau 8 ; p=0,025). La consommation d'eau filtrée est associée à des niveaux de glyphosate plus faibles (Tableau 9 ; p < 0,001). La consommation d'eau en bouteille n'est pas associée à une modification du niveau moyen de glyphosate (p = 0,83, données non présentées). La plupart des participants ont coché plusieurs types de filtre (incluant filtre à charbon, osmose inverse, adoucisseur, autre filtre), ainsi aucune association avec un filtre spécifique n'a pu être identifiée.

Consommation d'eau du robinet	Niveau de glyphosate (ng/ml)
Jamais ou rarement (N = 1208)	1.13 +/- 0.82
Occasionnellement (N = 492)	1.23 +/- 0.87
Tous les jours ou presque (N = 3874)	1.20 +/- 0.83

Tableau 7. Niveau de glyphosate ajusté en fonction de l'IMC (ng/ml) selon la consommation d'eau du robinet.

Consommation d'eau de source	Niveau de glyphosate (ng/ml)
Jamais ou rarement (N = 4494)	1.18 +/- 0.83
Occasionnellement (N = 565)	1.27 +/- 0.87
Tous les jours ou presque (N = 514)	1.23 +/- 0.90

Tableau 8. Niveau de glyphosate ajusté en fonction de l'IMC (ng/ml) selon la consommation d'eau de source.

Consommation d'eau filtrée	Niveau de glyphosate (ng/ml)
<i>Jamais ou rarement (N = 4061)</i>	1.21 +/- 0.84
<i>Occasionnellement (N = 243)</i>	1.31 +/- 0.94
<i>Tous les jours ou presque (N = 1268)</i>	1.12 +/- 0.80

Tableau 9. Niveau de glyphosate ajusté en fonction de l'IMC (ng/ml) selon la consommation d'eau filtrée.

Le niveau de glyphosate est associé à la profession

Les niveaux de glyphosate ont été analysés en fonction de la situation professionnelle. Les agriculteurs (N = 342) présentent des concentrations de glyphosate significativement plus élevées que les autres participants de plus de 15 ans (N = 4883) (1,29 ng/ml +/- 0,84 vs 1,15 ng/ml +/- 0,79 ; p=0,002).

Lorsque l'environnement de travail est considéré, les agriculteurs travaillant dans un environnement viticole (N = 63) présentent des niveaux de glyphosate plus élevés que les autres agriculteurs (N = 279) (1,56 ng/ml +/- 0,98 vs 1,22 ng/ml +/- 0,79 ; p=0,004).

Discussion

La France est un pays agricole important, avec la moitié de sa superficie consacrée à l'agriculture. Au cours des dernières décennies, le modèle agricole français dominant a évolué vers une agriculture plus intensive avec une utilisation accrue de produits chimiques ; la France fait partie des dix premiers pays consommateurs de pesticides dans le monde et est le premier au sein de l'Union Européenne (UE) (Sharma et al. 2019).

Le glyphosate a été largement utilisé depuis sa commercialisation dans les années 70 dans les pays à agriculture intensive (listées dans (Sharma et al. 2019)). Plusieurs méthodes ont été développées et validées pour mesurer les niveaux de glyphosate (listées dans (Valle et al. 2019)). Cependant, la comparaison des données doit être effectuée avec prudence en raison des différences dans la stratégie d'échantillonnage, les ajustements de dilution ou les méthodes de détection/quantification et leurs limites (Connolly et al. 2020a). Ainsi, les études épidémiologiques sur le glyphosate ont rapporté des résultats variables. En Europe, la moyenne des niveaux de glyphosate s'étend de 0,16 à 7,6 ng/ml avec des fréquences de détection dans les États de l'UE comprises entre 10 % et 90 % (Conrad et al. 2017, Gillezeau et al. 2019, Connolly et al. 2020a, Nova et al. 2020). Peu de données sont disponibles concernant les niveaux de glyphosate dans la population générale française. Une étude menée au sein d'une cohorte d'adultes sur plusieurs pesticides (classés comme composés organophosphorés, pyréthroides et azoles) a montré une exposition plus faible, basée sur les niveaux d'échantillons d'urine, chez les consommateurs fréquents d'aliments biologiques (Baudry et al. 2019).

La présente étude inclut 6848 participants recrutés entre juin 2018 et janvier 2020. La France entière est couverte à l'exception de la zone nord-est, et dans une moindre mesure, un corridor du nord-est au sud-ouest. Le glyphosate a été quantifié dans des échantillons d'urine à l'aide d'un test ELISA par un seul laboratoire (N = 6795). La mesure de la concentration de glyphosate sur la première miction matinale après un jeûne nocturne a été évaluée comme une estimation fiable de l'excrétion maximale de glyphosate chez l'homme. Deux études expérimentales menées chez l'homme ont montré que l'élimination urinaire du glyphosate suivait une excrétion en deux phases, avec une phase initiale rapide entre 6 et 9 h suivie d'une phase plus lente (Zoller et al. 2020, Faniband et al. 2021).

La méthode ELISA appliquée à la détection et à la quantification du glyphosate offre une approche alternative aux inconvénients des techniques chromatographiques, tels que l'exigence de procédures de dérivation, les prétraitements des échantillons, les équipements coûteux et la vitesse des réactions et des analyses. Les méthodes ELISA et HPLC montrent des performances comparables en termes d'exactitude et de précision pour la détection et la quantification du glyphosate dans les échantillons d'eau (Clegg et al. 1999 ; Rubio et al. 2003), tout comme les méthodes ELISA et LC/MS (Byer et al. 2008). Bien qu'il existe une forte corrélation entre les méthodes ELISA et HPLC, Clegg et al. (Clegg et al. 1999) ont montré que les valeurs de glyphosate déterminées par ELISA étaient supérieures à celles obtenues par la méthode HPLC. Ces résultats ont été confirmés par des tests de validation ELISA effectués sur 14 échantillons d'urine humaine ; les méthodes GC-MS et ELISA ont montré un coefficient de corrélation de 0,87 et les valeurs moyennes obtenues avec ELISA étaient plus élevées (Krüger et al. 2014). Des niveaux plus élevés par ELISA que par HPLC ont également été observés pour le mercapturate d'atrazine et le chlorpyrifos (Curwin et al. 2010).

Il faut ainsi garder à l'esprit ces différences méthodologiques concernant nos résultats en faveur d'une contamination générale de la population française, avec une quantification de glyphosate dans 99,8 % des échantillons d'urine et une moyenne de 1,19 ng/ml +/- 0,84.

Néanmoins, les analyses d'association des données biologiques, alimentaires et socio-démographiques réalisées dans notre étude sur une cohorte à l'échelle d'une nation, ont confirmé les données précédemment publiées sur la contamination par le glyphosate.

Plusieurs études réalisées avec les méthodes ELISA ou LC ont mis en évidence des résultats comparables aux nôtres dans la population générale aux États-Unis, au Danemark ou au Sri Lanka (Curwin et al. 2007 ; Jayasumana et al. 2014 ; McGuire et al. 2016 ; Knudsen et al. 2017 ; Parvez et al. 2018 ; Lesseur et al. 2021), alors que d'autres études réalisées avec des méthodes GC ou LC ont rapporté des valeurs inférieures aux États-Unis, en Allemagne, au Portugal ou en Espagne (Mills et al. 2017 ; Connolly et al. 2018 ;

Connolly et al 2020 ; Nova et al 2020 ; Ruiz et al 2021).

La conformité au protocole (collecte d'urine de la première miction matinale) est associée à des niveaux de glyphosate significativement plus élevés. Ces résultats confirment qu'une rétention de la miction entraîne des concentrations urinaires du glyphosate plus élevées. Certaines études ont ajusté leurs résultats par une mesure de la dilution urinaire, principalement à l'aide de la créatinine. Une expérimentation d'ingestion de glyphosate suivie d'une surveillance continue du dosage recommande d'ajuster la dilution des urines afin d'obtenir une meilleure corrélation (Zoller et al. 2020 ; Faniband et al. 2021) ; les courbes d'excrétion urinaire non ajustées et ajustées présentées par Faniband et al. sont très similaires, en particulier pendant les 9 premières heures (Faniband et al. 2021). En outre, la créatinine est décrite comme étant affectée par plusieurs facteurs tels que le régime alimentaire, l'âge, le sexe, l'état de santé, y compris le diabète ou les troubles rénaux. D'autres études ont suggéré de déterminer la concentration dans l'urine par sa gravité spécifique. Tous les tests utilisés pour mesurer la gravité spécifique de l'urine ont certaines limites basées sur leurs principes physiques sous-jacents (Chadha et al. 2001). La créatinine et la densité ayant des inconvénients et un coût supplémentaire, la concentration a été ajustée dans cette étude en fonction de l'IMC (Boeniger et al. 1993).

Nos résultats semblent montrer une plus grande contamination au glyphosate au printemps/été. Une étude antérieure a montré que les pesticides étaient détectés à des niveaux plus élevés dans les eaux souterraines au printemps (McManus et al. 2014). De plus, une étude canadienne a montré une distribution temporelle bimodale du glyphosate avec des concentrations maximales survenant à la fin du printemps/début de l'été et à l'automne (Byer et al. 2008). Cependant, comme aucun ajustement du volume d'urine n'a été effectué et parce que les gens peuvent excréter de plus petits volumes d'urine au printemps-été qu'en hiver, nos résultats nécessitent une étude plus approfondie pour confirmation.

L'analyse des questionnaires a révélé des spécificités de la cohorte par rapport à la population générale : un âge médian plus élevé, plus de femmes, plus de participants pratiquant une activité physique et moins de fumeurs (Galey et al. 2020 ; Pasquereau et al. 2020). Les participants ont également affiché des habitudes alimentaires spécifiques avec une plus grande consommation d'aliments biologiques (AgenceBio 2021). Une forte proportion de participants étaient des agriculteurs, dont des ouvriers en milieu viticole (Cnav 2021). Le recrutement était basé sur le volontariat, ce qui peut expliquer de telles spécificités avec une plus grande participation de citoyens sensibilisés aux enjeux des pesticides et à un mode de vie sain.

Nos résultats ont révélé une association entre les niveaux de glyphosate et les caractéristiques biologiques des participants, car les hommes présentent des niveaux de glyphosate plus élevés. Des niveaux plus élevés chez les hommes ont déjà été rapportés (Conrad et al. 2017). Il est important de noter que le glyphosate est inversement corrélé à l'âge, avec les valeurs les plus élevées chez les participants âgés de moins de 15 ans, comme rapporté précédemment (Curwin et al. 2007, Fagan et al. 2020). Les niveaux plus élevés de glyphosate trouvés chez les plus jeunes participants peuvent être associés aux habitudes alimentaires (en particulier les céréales pour enfants), à la physiologie et au métabolisme (les enfants respirent et boivent deux fois plus que les adultes), aux activités physiques, aux comportements et à l'hygiène avec une ingestion des composants du sol plus élevée (Moya et al. 2004 ; Ginsberg et al. 2016). Les résultats présentés ici sont comparables à ceux rapportés dans des études menées au Portugal (Ferreira et al. 2021) et au Danemark (Knudsen et al. 2017) par la méthode ELISA et sont supérieurs à ceux rapportés en Allemagne (Lemke et al. 2021) ou aux États-Unis (Trasande et al. 2020).

Les résultats selon les habitudes alimentaires ont mis en évidence une contamination par l'alimentation car des niveaux plus faibles de glyphosate sont associés à la fois à une consommation dominante d'aliments biologiques et d'eau filtrée. Aucune association avec un filtre spécifique n'a pu être identifiée car la plupart des participants ont déclaré utiliser plusieurs types de filtres (incluant filtre à charbon, osmose inverse, adoucisseur, autre filtre). Il a déjà été montré que la consommation d'aliments biologiques était associée à des niveaux inférieurs de glyphosate (Fagan et al. 2020) ou à des niveaux inférieurs de pesticides (Baudry et al. 2019). La consommation d'eau du robinet ou d'eau de source est associée à des valeurs de glyphosate plus élevées par rapport à l'eau filtrée. La contamination de l'eau est courante et probable, car le glyphosate est polaire et soluble dans l'eau. La surveillance des résidus de pesticides dans la couche arable agricole de l'UE collectée entre 2015 et 2018 a montré un maximum de 16 résidus/échantillon, le glyphosate étant le plus fréquemment détecté avec un niveau le plus élevé (Geissen et al. 2021).

Nous avons également observé que des niveaux plus élevés de glyphosate dans les urines sont associés à une consommation élevée de bière et de jus de fruits, concordant avec les études montrant des niveaux notables de glyphosate dans les bières et les jus de fruits (Zoller et al. 2018), et avec les rapports montrant que le nombre de pulvérisations chimiques par culture est plus élevé pour les fruits (Agreste 2020a, e).

Une exposition professionnelle plus importante aux pesticides est confirmée car les agriculteurs et plus particulièrement les agriculteurs travaillant en milieu viticole présentent des niveaux de glyphosate plus élevés (respectivement 1,29 ng/ml et 1,56 ng/ml). Ces résultats sont corroborés par des données montrant des niveaux élevés dans les groupes exposés professionnellement, avec des valeurs moyennes allant de 1,35 à 3,2 ng/ml (Connolly et al. 2020A ; Zhang et al. 2020). Deux études différentes réalisées avec des méthodes LC (Connolly et al. 2017 ; Connolly et al. 2018) ont rapporté des résultats comparables ou inférieurs aux nôtres. Les niveaux d'exposition plus élevés rencontrés chez les agriculteurs travaillant dans la viticulture peuvent être dus à une utilisation plus intensive des pesticides dans les vignobles (Agreste 2020a, e) ; en France en 2006, la viticulture représentait 3,3 % des terres agricoles, alors que leur consommation de pesticides en euros était de 14,4% (Butault et al. 2011). Par ailleurs, l'utilisation de produits phytopharmaceutiques a augmenté de 21% en viticulture entre 2010 et 2016 (Agreste 2019).

Ainsi, nos résultats portant sur plus de 6000 participants dans diverses régions du pays attestent d'une contamination générale de la population française par le glyphosate, avec un effet saisonnier important soutenant la contamination par une exposition externe. Nos données confirment des études antérieures montrant des niveaux plus élevés chez les jeunes, chez les hommes et chez les personnes

exposées professionnellement. Nous confirmons également la contamination par le glyphosate par ingestion et inhalation, car des niveaux plus faibles de glyphosate ont été observés chez des individus consommant principalement des aliments biologiques et de l'eau filtrée, tandis que des niveaux plus élevés ont été trouvés chez les consommateurs de tabac, le glyphosate étant utilisé comme dessiccant pour certaines cultures avant la récolte.

Nos résultats sont cohérents avec les données de la littérature scientifique internationale et montrent une forte exposition de la population française aux herbicides à base de glyphosate. Dans l'ensemble, cette exposition semble comparable ou légèrement supérieure à celle mesurée chez les habitants des autres pays industriels.

Il est à noter que nos résultats ne permettent pas d'estimer le niveau réel d'apport quotidien de glyphosate. La pertinence de la mesure du niveau de glyphosate dans les urines comme estimation fiable de l'exposition est un enjeu méthodologique majeur. Jusqu'à récemment, seules les données provenant d'études sur des animaux de laboratoire étaient disponibles, avec des niveaux d'excrétion d'environ 20 % de glyphosate administrée par voie orale (EFSA 2015). Cependant, il a été récemment montré qu'environ 1 % seulement de la dose de glyphosate était excrétée dans l'urine humaine dans les 44 heures (Faniband et al. 2021). Une quantification précise de l'exposition, que ce soit par voie interne ou externe, est un problème majeur de santé publique car l'évaluation de la toxicité repose sur des estimations de dose absorbée (CIRC 2015).

Nos résultats concernant une contamination plus élevée au printemps et en été, ainsi qu'un niveau plus élevé chez les consommateurs d'eau non filtrée soulèvent également la question de la contamination environnementale, confortée par la contamination du miel par le glyphosate (Zoller et al. 2018). De nombreuses études ont associé l'utilisation de pesticides au déclin du nombre d'insectes et d'oiseaux (Jactel et al. 2021). De plus, la résistance au glyphosate est un mécanisme bien décrit (Sammons et Gaines 2014), qui apparaît chez plusieurs espèces de mauvaises herbes, entraîné par des processus biologiques rapides et indépendant en réponse à la pression sélective abiotique (Patterson et al. 2018, 2019). L'évolution rapide et indépendante des mécanismes de résistance au glyphosate chez de multiples espèces rend nécessaire l'augmentation des applications de glyphosate pour obtenir un effet létal équivalent. Ainsi, l'exposition de la population semble avoir augmenté au cours des années 2000 (Conrad et al. 2017).

En conclusion, nos données contribuent à la description d'une contamination généralisée au glyphosate de la population dans les pays industrialisés et soulèvent la question de la pérennité d'un usage systémique et répété du glyphosate. Le glyphosate, et les pesticides en général, sont décrits comme étant nocifs à la fois pour la santé des agriculteurs et la biodiversité, avec une contamination durable de l'environnement. Bien que la production d'aliments biologiques ne cesse d'augmenter en France (Agreste 2020c), le glyphosate est toujours autorisé dans l'agriculture française et européenne, et la PAC (Politique Agricole Commune) récemment adoptée par l'Union européenne pourrait ne pas soutenir suffisamment la mise en œuvre et l'accompagnement d'une transition vers un nouveau modèle agricole (Massot Marti 2020) répondant au défi de l'approvisionnement alimentaire, des revenus et de la santé des agriculteurs et de la biodiversité.

Déclarations

Approbation éthique et consentement à participer

L'approbation éthique a été levée, tous les participants ont donné leur consentement éclairé écrit pour la participation à l'étude avant le prélèvement de l'échantillon.

Consentement à publier

Tous les participants ont donné leur consentement éclairé écrit pour la participation à l'étude et sa publication.

Disponibilité des données et des matériaux

Les ensembles de données utilisés et/ou analysés au cours de la présente étude sont disponibles auprès de l'auteur correspondant sur demande raisonnable.

Contributions des auteurs

DG, NG et QG ont contribué au projet et à la conception de l'étude; DG et CP ont organisé la base de données et effectué l'analyse statistique; tous les auteurs ont contribué à l'analyse et à l'interprétation des données; JDC a rédigé la première ébauche du manuscrit. Tous les auteurs ont contribué à la révision du manuscrit, lu et approuvé la version soumise.

Financement

La présente étude a été lancée par une organisation à but non lucratif et réalisée sur la base d'un processus participatif de citoyens concernés impliquant des volontaires qui ont tous pris en charge individuellement le coût financier de la collecte d'échantillons d'urine et du dosage en laboratoire du glyphosate ainsi que le contrôle par huissier de justice. Aucun financement institutionnel n'a soutenu la collecte de toutes les données ainsi que le traitement scientifique des données et la rédaction d'articles.

Intérêts concurrents

Les auteurs déclarent le conflit d'intérêt suivant:

Cécile Stratonovitch est membre du conseil d'administration de l'association à but non lucratif « Alerte des médecins sur les pesticides », dédiée à l'information sur les effets des pesticides sur la santé.

Remerciements

Les auteurs remercient tous les participants, les organisateurs des comités locaux et l'Association Campagne Glyphosate France.

Références

- Acquavella, J. F., B. H. Alexander, J. S. Mandel, C. Gustin, B. Baker, P. Chapman and M. Bleeke (2004). "Glyphosate biomonitoring for farmers and their families: results from the Farm Family Exposure Study." *Environ Health Perspect* 112(3): 321-326.
- AgenceBio (2021). baromètre de consommation et de perception des produits biologiques en France. S. I. Edition.
- Agreste (2019). Enquête Pratiques phytosanitaires en viticulture en 2016: Nombre de traitements et indicateurs de fréquence de traitement, Ministère de l'Agriculture et de l'Alimentation.
- Agreste (2020a). Enquête pratiques culturales en grandes cultures et prairies 2017 - Principaux résultats, Ministère de l'Agriculture et de l'Alimentation.
- Agreste (2020b). Exploitation, Foncier, Installation, Ministère de l'Agriculture et de l'Alimentation.
- Agreste (2020c). Infographie - L'agriculture biologique en France, Ministère de l'Agriculture et de l'Alimentation.
- Agreste (2020d). Population Agricole, formation et Recherche, Ministère de l'Agriculture et de l'Alimentation.
- Agreste (2020e). Pratiques de Culture et d'Elevage, Ministère de l'Agriculture et de l'Alimentation.
- Alarcon, R., P. I. Ingaramo, O. E. Rivera, G. H. Dioguardi, M. R. Repetti, L. D. Demonte, M. M. Milesi, J. Varayoud, M. Munoz-de-Toro and E. H. Luque (2019). "Neonatal exposure to a glyphosate-based herbicide alters the histofunctional differentiation of the ovaries and uterus in lambs." *Mol Cell Endocrinol* 482: 45-56.
- ANSES (2016). Total Infant Feeding Study Volume 2 - Part 4 Results on pesticide residues Agence Nationale de Sécurité Sanitaire. Tome 2 – Partie 4.
- ANSES (2019). "Phytopharmacovigilance Glyphosate Summary of surveillance data Scientific and technical support." (Report No. : n° 2017-04).
- Baudry, J., L. Debrauwer, G. Durand, G. Limon, A. Delcambre, R. Vidal, B. Taupier-Letage, N. Druésne-Pecollo, P. Galan, S. Hercberg, D. Lairon, J. P. Cravedi and E. Kesse-Guyot (2019). "Urinary pesticide concentrations in French adults with low and high organic food consumption: results from the general population-based NutriNet-Sante." *J Expo Sci Environ Epidemiol* 29(3): 366-378.
- Benbrook, C. M. (2019). "How did the US EPA and IARC reach diametrically opposed conclusions on the genotoxicity of glyphosate-based herbicides?" *Environmental Sciences Europe* 31(1): 2.
- Boeniger, M. F., L. K. Lowry and J. Rosenberg (1993). "Interpretation of urine results used to assess chemical exposure with emphasis on creatinine adjustments: a review." *Am Ind Hyg Assoc J* 54(10): 615-627.
- Butault, J.-P., N. Delame, F. Jacquet and G. Zardet (2011). L'utilisation des pesticides en France : état des lieux et perspectives de réduction. C. D. É. E. D. PROSPECTIVE, Ministère de l'Agriculture et de l'Alimentation. NESE n° 35, octobre 2011, : 7-26.
- Byer, J. D., J. Struger, P. Klawunn, A. Todd and E. Sverko (2008). "Low cost monitoring of glyphosate in surface waters using the ELISA method: an evaluation." *Environ Sci Technol* 42(16): 6052-6057.
- Chadha, V., U. Garg and U. S. Alon (2001). "Measurement of urinary concentration: a critical appraisal of methodologies." *Pediatr Nephrol* 16(4): 374-382.
- Chevrier C., P. C., Limon G., Monfort C., Durand G., Cordier S. (2009). Public Health France. Urinary biomarkers of exposure to pesticides in pregnant women in the Pelagie cohort carried out in Brittany, France (2002-2006). *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire, Santé Publique France*: 23-27.
- Clegg, B. S., G. R. Stephenson and J. C. Hall (1999). "Development of an enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of glyphosate." *J Agric Food Chem* 47(12): 5031-5037.
- Cnav (2021). Nombre de retraités en paiement au 31 décembre 2020. r. e. p. d. l. C. n. d. a. v. Statistiques, Sécurité Sociale.
- Connolly, A., M. A. Coggins and H. M. Koch (2020a). "Human Biomonitoring of Glyphosate Exposures: State-of-the-Art and Future Research Challenges." *Toxics* 8(3).
- Connolly, A., K. Jones, K. S. Galea, I. Basinas, L. Kenny, P. McGowan and M. Coggins (2017). "Exposure assessment using human biomonitoring for glyphosate and fluroxypyr users in amenity horticulture." *Int J Hyg Environ Health* 220(6): 1064-1073.
- Connolly, A., S. Koslitz, D. Bury, T. Bruning, A. Conrad, M. Kolossa-Gehring, M. A. Coggins and H. M. Koch (2020b). "Sensitive and selective quantification of glyphosate and aminomethylphosphonic acid (AMPA) in urine of the general population by gas chromatography-tandem mass spectrometry." *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 1158: 122348.
- Connolly, A., M. Leahy, K. Jones, L. Kenny and M. A. Coggins (2018). "Glyphosate in Irish adults - A pilot study in 2017." *Environ Res* 165: 235-236.
- Conrad, A., C. Schroter-Kermani, H. W. Hoppe, M. Ruther, S. Pieper and M. Kolossa-Gehring (2017). "Glyphosate in German adults - Time trend (2001 to 2015) of human exposure to a widely used herbicide." *Int J Hyg Environ Health* 220(1): 8-16.
- Curwin, B. D., M. J. Hein, D. B. Barr and C. Striley (2010). "Comparison of immunoassay and HPLC-MS/MS used to measure urinary metabolites of atrazine, metolachlor, and chlorpyrifos from farmers and non-farmers in Iowa." *J Expo Sci Environ Epidemiol* 20(2): 205-212.
- Curwin, B. D., M. J. Hein, W. T. Sanderson, C. Striley, D. Heederik, H. Kromhout, S. J. Reynolds and M. C. Alavanja (2007). "Pesticide dose estimates for children of Iowa farmers and non-farmers." *Environ Res* 105(3): 307-315.
- Dallegrave, E., F. D. Mantese, R. T. Oliveira, A. J. Andrade, P. R. Dalsenter and A. Langeloh (2007). "Pre- and postnatal toxicity of the commercial glyphosate formulation in Wistar rats." *Arch Toxicol* 81(9): 665-673.

de Araujo, J. S., I. F. Delgado and F. J. Paumgarten (2016). "Glyphosate and adverse pregnancy outcomes, a systematic review of observational studies." *BMC Public Health* 16: 472.

EFSA (2015). "Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance glyphosate." *EFSA Journal* 13(11): 4302.

Fagan, J., L. Bohlen, S. Patton and K. Klein (2020). "Organic diet intervention significantly reduces urinary glyphosate levels in U.S. children and adults." *Environ Res* 189: 109898.

Faniband, M. H., E. Noren, M. Littorin and C. H. Lindh (2021). "Human experimental exposure to glyphosate and biomonitoring of young Swedish adults." *Int J Hyg Environ Health* 231: 113657.

Ferreira, C., S. C. Duarte, E. Costa, A. Pereira, L. J. G. Silva, A. Almeida, C. Lino and A. Pena (2021). "Urine biomonitoring of glyphosate in children: Exposure and risk assessment." *Environ Res* 198: 111294.

Foucart, S. (2021a). Glyphosate : l'expertise européenne a exclu de son analyse l'essentiel de la littérature scientifique. *Le Monde*. 16 novembre 2021.

Foucart, S. (2021b). Glyphosate: des études réglementaires non fiables. *Le Monde*. 5 juillet 2021.

Franz, J. (1974). N-phosphonomethyl-glycine phytotoxiciants compositions. US, Monsanto Co.

Galey C., V. C., Salanave B., Caruso A., Pelé T., Lemonnier F., Richard J-B (2020). La pratique sportive chez les adultes en France en 2017 et évolutions depuis 2000 : résultats du Baromètre de Santé publique France. É. e. enquêtes, Santé Publique France: 49.

Garry, V. F., M. E. Harkins, L. L. Erickson, L. K. Long-Simpson, S. E. Holland and B. L. Burroughs (2002). "Birth defects, season of conception, and sex of children born to pesticide applicators living in the Red River Valley of Minnesota, USA." *Environ Health Perspect* 110 Suppl 3: 441-449.

Geissen, V., V. Silva, E. H. Lwanga, N. Beriot, K. Oostindie, Z. Bin, E. Pyne, S. Busink, P. Zomer, H. Mol and C. J. Ritsema (2021). "Cocktails of pesticide residues in conventional and organic farming systems in Europe - Legacy of the past and turning point for the future." *Environ Pollut* 278: 116827.

GénérationFutures (2017). Exclusive research results for glyphosate in foods sold in France, Génération Futures Association loi 1901, membre de PAN Europe, HEAL et du Rassemblement pour la planète.

Gillezeau, C., M. van Gerwen, R. M. Shaffer, I. Rana, L. Zhang, L. Sheppard and E. Taioli (2019). "The evidence of human exposure to glyphosate: a review." *Environ Health* 18(1): 2.

Ginsberg, G., J. Ginsberg and B. Foos (2016). "Approaches to Children's Exposure Assessment: Case Study with Diethylhexylphthalate (DEHP)." *Int J Environ Res Public Health* 13(7).

Gunarathna, S., B. Gunawardana, M. Jayaweera, J. Manatunge and K. Zoysa (2018). "Glyphosate and AMPA of agricultural soil, surface water, groundwater and sediments in areas prevalent with chronic kidney disease of unknown etiology, Sri Lanka." *J Environ Sci Health B* 53(11): 729-737.

Gunatilake, S., S. Seneff and L. Orlando (2019). "Glyphosate's Synergistic Toxicity in Combination with Other Factors as a Cause of Chronic Kidney Disease of Unknown Origin." *Int J Environ Res Public Health* 16(15).

Hussain S., A. M., Springael D., SøRensen S.R., Bending G.D., Devers-Lamrani M., Maqbool Z., Martin-Laurent F. (2015). "Abiotic and Biotic Processes Governing the Fate of Phenylurea Herbicides in Soils: A Review." *Critical Reviews in Environmental Science and Technology* 45(18): 1947-1998.

IARC (2015). IARC Monographs on the evaluation on carcinogenic risk on human. WHO Press, World Health Organization. 112.

Ingaramo, P., R. Alarcon, M. Munoz-de-Toro and E. H. Luque (2020). "Are glyphosate and glyphosate-based herbicides endocrine disruptors that alter female fertility?" *Mol Cell Endocrinol* 518: 110934.

INSEE (2020). Les agriculteurs : de moins en moins nombreux et de plus en plus d'hommes.

Inserm (2021). Pesticides et effets sur la santé : Nouvelles données. Collection Expertise collective. M. E. Sciences, INSERM.

Jactel, H., J. L. Imler, L. Lambrechts, A. B. Failloux, J. D. Lebreton, Y. Le Maho, J. C. Duplessy, P. Cossart and P. Grandcolas (2021). Insect decline: immediate action is needed. *Comptes Rendus Biologies, Académie des Sciences*.

Jarrell, Z. R., M. U. Ahammad and A. P. Benson (2020). "Glyphosate-based herbicide formulations and reproductive toxicity in animals." *Vet Anim Sci* 10: 100126.

Jauhiainen, A., K. Rasanen, R. Sarantila, J. Nuutinen and J. Kangas (1991). "Occupational exposure of forest workers to glyphosate during brush saw spraying work." *Am Ind Hyg Assoc J* 52(2): 61-64.

Jayasumana, C., S. Gunatilake and P. Senanayake (2014). "Glyphosate, hard water and nephrotoxic metals: are they the culprits behind the epidemic of chronic kidney disease of unknown etiology in Sri Lanka?" *Int J Environ Res Public Health* 11(2): 2125-2147.

Knudsen, L. E., P. W. Hansen, S. Mizrak, H. K. Hansen, T. A. Morck, F. Nielsen, V. Siersma and L. Mathiesen (2017). "Biomonitoring of Danish school children and mothers including biomarkers of PBDE and glyphosate." *Rev Environ Health* 32(3): 279-290.

Krüger, M., P. Schledorn, W. Schrödl, H. W. Hoppe, W. Lutz and A. A. Shehata (2014). "Detection of Glyphosate Residues in Animals and Humans." *J Environ Anal Toxicol* 4(2).

Lemke, N., A. Murawski, M. I. H. Schmied-Tobies, E. Rucic, H. W. Hoppe, A. Conrad and M. Kolossa-Gehring (2021). "Glyphosate and aminomethylphosphonic acid (AMPA) in urine of children and adolescents in Germany - Human biomonitoring results of the German Environmental Survey 2014-2017 (GerES V)." *Environ Int* 156: 106769.

Leon, M. E., L. H. Schinasi, P. Lebailly, L. E. Beane Freeman, K. C. Nordby, G. Ferro, A. Monnereau, M. Brouwer, S. Tual, I. Baldi, K. Kjaerheim, J. N. Hofmann, P. Kristensen, S. Koutros, K. Straif, H. Kromhout and J. Schuz (2019). "Pesticide use and risk of non-Hodgkin lymphoid malignancies in agricultural cohorts from France, Norway and the USA: a pooled analysis from the AGRICOH consortium." *Int J Epidemiol* 48(5): 1519-1535.

Lesseur, C., P. Pirrotte, K. V. Pathak, F. Manservigi, D. Mandrioli, F. Belpoggi, S. Panzacchi, Q. Li, E. S. Barrett, R. H. N. Nguyen, S. Sathyanarayana, S. H. Swan and J. Chen (2021). "Maternal urinary levels of glyphosate during pregnancy and anogenital distance in newborns in a US multicenter pregnancy cohort." *Environ Pollut* 280: 117002.

Mandard, S. F., S. (2020). Le recours aux pesticides a connu une hausse spectaculaire en 2018, *Le Monde*.

Manservigi, F., C. Lesseur, S. Panzacchi, D. Mandrioli, L. Falcioni, L. Bua, M. Manservigi, M. Spinaci, G. Galeati, A. Mantovani, S. Lorenzetti, R. Miglio, A. M. Andrade, D. M. Kristensen, M. J. Perry, S. H. Swan, J. Chen and F. Belpoggi (2019). "The Ramazzini Institute 13-week pilot study glyphosate-based herbicides administered at human-equivalent dose to Sprague Dawley rats: effects on development and endocrine system." *Environ Health* 18(1): 15.

Massot Marti, A. (2020). Research for the AGRI Committee - The Green Deal and the CAP: policy implications to adapt farming practices and to preserve the EU's natural resources, INRAE AgroParis Tech European Parliament Think Tank.

McGuire, M. K., M. A. McGuire, W. J. Price, B. Shafii, J. M. Carrothers, K. A. Lackey, D. A. Goldstein, P. K. Jensen and J. L. Vicini

(2016). "Glyphosate and aminomethylphosphonic acid are not detectable in human milk." *Am J Clin Nutr* 103(5): 1285-1290.

McManus, S. L., K. G. Richards, J. Grant, A. Mannix and C. E. Coxon (2014). "Pesticide occurrence in groundwater and the physical characteristics in association with these detections in Ireland." *Environ Monit Assess* 186(11): 7819-7836.

Mills, P. J., I. Kania-Korwel, J. Fagan, L. K. McEvoy, G. A. Laughlin and E. Barrett-Connor (2017). "Excretion of the Herbicide Glyphosate in Older Adults Between 1993 and 2016." *JAMA* 318(16): 1610-1611.

Moya, J., C. F. Bearer and R. A. Etzel (2004). "Children's behavior and physiology and how it affects exposure to environmental contaminants." *Pediatrics* 113(4 Suppl): 996-1006.

Nevison, C. D. (2014). "A comparison of temporal trends in United States autism prevalence to trends in suspected environmental factors." *Environ Health* 13: 73.

Nova, P., C. S. C. Calheiros and M. Silva (2020). "Glyphosate in Portuguese Adults - A Pilot Study." *Environ Toxicol Pharmacol* 80: 103462.

Ongono, J. S., R. Beranger, A. Baghdadli and M. Mortamais (2020). "Pesticides used in Europe and autism spectrum disorder risk: can novel exposure hypotheses be formulated beyond organophosphates, organochlorines, pyrethroids and carbamates? - A systematic review." *Environ Res* 187: 109646.

Parvez, S., R. R. Gerona, C. Proctor, M. Friesen, J. L. Ashby, J. L. Reiter, Z. Lui and P. D. Winchester (2018). "Glyphosate exposure in pregnancy and shortened gestational length: a prospective Indiana birth cohort study." *Environ Health* 17(1): 23.

Pasquereau A., A. R., Arwidson P., Guignard R., Nguyen-Thanh V. (2020). "Tobacco use among adults: Five-year review of the National Tobacco Control Programme, 2014-2019." *Bull Epidemiol Hebd* 14: 273-281.

Patterson, E. L., D. J. Pettinga, K. Ravet, P. Neve and T. A. Gaines (2018). "Glyphosate Resistance and EPSPS Gene Duplication: Convergent Evolution in Multiple Plant Species." *J Hered* 109(2): 117-125.

Patterson, E. L., C. A. Sasaki, D. B. Sloan, P. J. Tranel, P. Westra and T. A. Gaines (2019). "The Draft Genome of *Kochia scoparia* and the Mechanism of Glyphosate Resistance via Transposon-Mediated EPSPS Tandem Gene Duplication." *Genome Biol Evol* 11(10): 2927-2940.

Portier, C. J., B. K. Armstrong, B. C. Baguley, X. Baur, I. Belyaev, R. Belle, F. Belpoggi, A. Biggeri, M. C. Bosland, P. Bruzzi, L. T. Budnik, M. D. Bugge, K. Burns, G. M. Calaf, D. O. Carpenter, H. M. Carpenter, L. Lopez-Carrillo, R. Clapp, P. Cocco, D. Consonni, P. Comba, E. Craft, M. A. Dalvie, D. Davis, P. A. Demers, A. J. De Roos, J. DeWitt, F. Forastiere, J. H. Freedman, L. Fritschi, C. Gaus, J. M. Gohlke, M. Goldberg, E. Greiser, J. Hansen, L. Hardell, M. Hauptmann, W. Huang, J. Huff, M. O. James, C. W. Jameson, A. Kortenkamp, A. Kopp-Schneider, H. Kromhout, M. L. Larramendy, P. J. Landrigan, L. H. Lash, D. Leszczynski, C. F. Lynch, C. Magnani, D. Mandrioli, F. L. Martin, E. Merler, P. Michelozzi, L. Miligi, A. B. Miller, D. Mirabelli, F. E. Mirer, S. Naidoo, M. J. Perry, M. G. Petronio, R. Pirastu, R. J. Portier, K. S. Ramos, L. W. Robertson, T. Rodriguez, M. Roosli, M. K. Ross, D. Roy, I. Rusyn, P. Saldiva, J. Sass, K. Savolainen, P. T. Scheepers, C. Sergi, E. K. Silbergeld, M. T. Smith, B. W. Stewart, P. Sutton, F. Tateo, B. Terracini, H. W. Thielmann, D. B. Thomas, H. Vainio, J. E. Vena, P. Vineis, E. Weiderpass, D. D. Weisenburger, T. J. Woodruff, T. Yorifuji, I. J. Yu, P. Zambon, H. Zeeb and S. F. Zhou (2016). "Differences in the carcinogenic evaluation of glyphosate between the International Agency for Research on Cancer (IARC) and the European Food Safety Authority (EFSA)." *J Epidemiol Community Health* 70(8): 741-745.

RCoreTeam (2020). R: A language and environment for statistical computing. Vienna, Austria, R Foundation for Statistical Computing.

Rubio, F., L. J. Veldhuis, B. S. Clegg, J. R. Fleeker and J. C. Hall (2003). "Comparison of a direct ELISA and an HPLC method for glyphosate determinations in water." *J Agric Food Chem* 51(3): 691-696.

Ruiz, P., P. Dualde, C. Coscolla, S. F. Fernandez, E. Carbonell and V. Yusa (2021). "Biomonitoring of glyphosate and AMPA in the urine of Spanish lactating mothers." *Sci Total Environ* 801: 149688.

Sammons, R. D. and T. A. Gaines (2014). "Glyphosate resistance: state of knowledge." *Pest Manag Sci* 70(9): 1367-1377.

Savitz, D. A., T. Arbuckle, D. Kaczor and K. M. Curtis (1997). "Male pesticide exposure and pregnancy outcome." *Am J Epidemiol* 146(12): 1025-1036.

Schulz, R., S. Bub, L. L. Petschick, S. Stehle and J. Wolfram (2021). "Applied pesticide toxicity shifts toward plants and invertebrates, even in GM crops." *Science* 372(6537): 81-84.

Sharma, A., V. Kumar, B. Shahzad, M. Tanveer, G. P. S. Sidhu, N. Handa, S. K. Kohli, P. Yadav, A. S. Bali, R. D. Parihar, O. I. Dar, K. Singh, S. Jasrotia, P. Bakshi, M. Ramakrishnan, S. Kumar, R. Bhardwaj and A. K. Thukral (2019). "Worldwide pesticide usage and its impacts on ecosystem." *SN Applied Sciences* 1(11): 1446.

Steinrucken, H. C. and N. Amrhein (1980). "The herbicide glyphosate is a potent inhibitor of 5-enolpyruvyl-shikimic acid-3-phosphate synthase." *Biochem Biophys Res Commun* 94(4): 1207-1212.

Trasande, L., S. I. Aldana, H. Trachtman, K. Kannan, D. Morrison, D. A. Christakis, K. Whitlock, M. J. Messito, R. S. Gross, R. Karthikraj and S. Sathyanarayana (2020). "Glyphosate exposures and kidney injury biomarkers in infants and young children." *Environ Pollut* 256: 113334.

Valle, A. L., F. C. C. Mello, R. P. Alves-Balvedi, L. P. Rodrigues and L. R. Goulart (2019). "Glyphosate detection: methods, needs and challenges." *Environmental Chemistry Letters* 17(1): 291-317.

Varona, M., G. L. Henao, S. Diaz, A. Lancheros, A. Murcia, N. Rodriguez and V. H. Alvarez (2009). "[Effects of aerial applications of the herbicide glyphosate and insecticides on human health]." *Biomedica* 29(3): 456-475.

von Ehrenstein, O. S., C. Ling, X. Cui, M. Cockburn, A. S. Park, F. Yu, J. Wu and B. Ritz (2019). "Prenatal and infant exposure to ambient pesticides and autism spectrum disorder in children: population based case-control study." *BMJ* 364: 1962.

Woodburn, A. T. (2000). "Glyphosate: production, pricing and use worldwide." *Pest Management Science* 56(4): 309-312.

WorldAtlas. (2021). "top-pesticide-consuming-countries-of-the-world."

Zhang, F., Y. Xu, X. Liu, L. Pan, E. Ding, J. Dou and B. Zhu (2020). "Concentration Distribution and Analysis of Urinary Glyphosate and Its Metabolites in Occupationally Exposed Workers in Eastern China." *Int J Environ Res Public Health* 17(8).

Zhang, L., I. Rana, R. M. Shaffer, E. Taioli and L. Sheppard (2019). "Exposure to glyphosate-based herbicides and risk for non-Hodgkin lymphoma: A meta-analysis and supporting evidence." *Mutat Res* 781: 186-206.

Zoller, O., P. Rhyh, H. Rupp, J. A. Zarn and C. Geiser (2018). "Glyphosate residues in Swiss market foods: monitoring and risk evaluation." *Food Addit Contam Part B Surveill* 11(2): 83-91.

Zoller, O., P. Rhyh, J. A. Zarn and V. Dudler (2020). "Urine glyphosate level as a quantitative biomarker of oral exposure." *Int J Hyg Environ Health* 228: 113526.

