



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
جامعة محمد البشير الإبراهيمي برج بو عريريج
Université Mohamed El Bachir El Ibrahimi B.B.A.
كلية علوم الطبيعة والحياة وعلوم الأرض والكون
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et des Sciences de la Terre et de l'Univers
قسم العلوم البيولوجية
Département des Sciences Biologiques



Mémoire

En vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Biologie

Spécialité : Toxicologie

Intitulé

Toxicité du glyphosate: Etude bibliographique.

Présenté par : - DEFFAF Khawla
- OUKEMOUM Imene

Soutenu le : 12/06/2024 ;

Devant le jury :

Président :	Dr. MOUMENI Ouissem	MCB. U BBA
Encadrant :	Dr. MEZDOUR Hichem	MCB. U BBA
Examineur :	Dr. MEBARKI Radia	MAB. U BBA

Année universitaire : 2023/2024

Remerciement

Avant tout, nous remercions Dieu, tout puissant, de nous avoir donné la force, le courage et la patience pour mener à terme ce modeste travail.

En guise de reconnaissance, nous tenons à remercier notre encadrant, Dr. **MEZDOUR Hichem** pour le choix du sujet, le temps qu'il a consacré à répondre à nos questions, sa disponibilité ainsi que ses précieux conseils durant le développement et la réalisation de cette étude bibliographique.

Nous tenons à exprimer notre gratitude envers les membres de jury, Dr. **MEBARKI Radia** et Dr. **MOUMENI Ouisssem** pour avoir accepté d'évaluer notre travail.

Nos remerciements vont également à toute l'équipe pédagogique de la faculté des sciences de la nature et de la vie, université de Bordj Bou Arreridj.

Dédicace

Au terme de ce travail, je remercie Allah, le Dieu miséricordieux, de nous avoir aidé à le réaliser.

À ma très chère mère, quoi que je fasse ou que je dise, je ne pourrai jamais te remercier assez. Ton affection me couvre, ta bienveillance me guide, et ta présence à mes côtés a toujours été ma source de force pour affronter les différents obstacles.

À mon très cher père, tu as toujours été à mes côtés pour me soutenir et m'encourager. Que ce travail soit le témoignage de ma gratitude et de mon affection.

À mon très cher frère et mes sœurs à qui je souhaite un avenir radieux et plein de réussite.

À toute ma famille, je les remercie pour leur soutien tout au long de mon parcours universitaire. Enfin, je remercie mon binôme Imene, qui a contribué à la réalisation de ce modeste travail.

Zharla

Dédicace

Je dédie ce modeste travail :

A mes chers parents ;

A mes chers frères ;

A tous mes enseignants ;

A mon binôme Khawla ;

Et

A tous ceux qui me sont chers.

Imene

Table des matières

Liste d'abréviations	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Introduction	1
1. Vue d'ensemble sur la molécule.....	5
1.1. Historique.....	5
1.2. Définition	6
1.3. Propriétés physico-chimiques	7
1.4. Co-formulants et adjuvants	10
1.5. Mode d'action	10
1.6. Classification et étiquetage	12
1.7. Méthodes de détection du glyphosate	13
1.8. Résidus de glyphosate dans l'alimentation	14
1.9. Ventes, utilisation et applications dans le monde entier	14
2. Toxicocinétique.....	17
2.1. Absorption	17
2.1.1. Exposition par voie orale :	17
2.1.2. Exposition par voie aérienne :	18
2.1.3. Exposition par voie dermique.....	18
2.2. Distribution	19
2.2.1. Exposition par voie orale	19
2.2.2. Exposition par voie aérienne	20
2.2.3. Exposition par voie dermique.....	20
2.2.4. Autres voies d'exposition.....	20
2.3. Métabolisme.....	21
2.4. Elimination.....	23
2.4.1. Exposition par voie orale	23
2.4.2. Exposition par voie aérienne	23
2.4.3. Exposition par voie dermique.....	24
2.4.4. Autres voies d'exposition.....	24
3. Toxicité du glyphosate	26
3.1. Toxicité aiguë	26
3.2. Toxicité chronique	27

3.2.1.	Effet reprotoxique et perturbateur endocrinien	27
3.2.2.	Effet sur le microbiote intestinal	29
3.2.3.	Toxicité mitochondriale.....	30
3.2.4.	Effet neurotoxique	33
3.2.4.1.	L'exicitotoxicité du glutamate	33
3.2.4.2.	La mauvaise régulation de la transmission cholinergique	34
3.2.4.3.	Le dysfonctionnement des astrocytes.....	35
3.2.4.4.	La perturbation du microbiote intestinal	35
3.2.5.	Cancérogénicité	36
3.2.5.1.	Immunosuppression/inflammation.....	37
3.2.5.2.	Altérations génétiques	39
3.2.5.3.	Perturbation endocrinienne	40
3.2.5.4.	Stress oxydatif	40
4.	Devenir et impact dans l'environnement	41
4.1.	Devenir et impact du glyphosate sur le sol	41
4.2.	Devenir et impact du glyphosate sur l'eau.....	42
4.3.	Devenir et impact du glyphosate sur l'air	42
4.4.	Impact sur les mauvaises herbes	42
5.	Traitement et prévention	43
6.	Alternatives potentielles au glyphosate.....	45
6.1.	Moyens chimiques	46
6.2.	Moyens non chimiques	46
6.2.1.	Travail du sol	46
6.2.2.	Fauchage.....	46
6.2.3.	Paillage mort.....	46
6.2.4.	Flambage	47
6.2.5.	Culture de couverture (paillis vivant).....	47
Conclusion.....		49
Références bibliographiques		

Liste d'abréviations

5-HT : 5-hydroxytryptamine	ERα : Le récepteur alpha des œstrogènes
AMPA : Acide aminométhylphosphonique	ESR1 : Gène du récepteur d'œstrogènes 1
ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail.	ESR2 : Gène du récepteur d'œstrogènes 2
AP5 : Acide 2-amino-5-phosphonoaléique	FASI-MEKS : Préconcentration par amplification de champ électrique avec une injection électrocinétique couplée à la Chromatographie électrocinétique micellaire / A field-amplified sample injection-micellar electrokinetic chromatography.
APC : Protéine suppresseur de tumeur de la polypose adénomateuse coli	FRZ : Frizzled
ARNm : Acide ribonucléique messenger	GABA : Acide gamma-aminobutyrique
ASC : Aire sous la courbe	GBHs : Herbicides à Base de Glyphosate / Glyphosate-Based Herbicides.
Ca²⁺ : Calcium	GOX : Glyphosate-oxydoréductase
CagA : Cytotoxin-associated gene A	GR : Résistantes au glyphosate/ Glyphosate Resistant
CCR : Cancers colorectaux	GRCs : Cultures résistantes au glyphosate / Glyphosate Resistant Crops
CLP : Classification, étiquetage, et emballage des produits chimiques / Classification, Labelling and Packaging of chemicals.	GSH : Glutathion
CMI : Concentration minimale inhibitrice	GSK3β : Glycogène synthase kinase-3 β
C-P : carbone-phosphore	GST : Glutathion S-Transférase
CTE : Chaîne de Transport d'Electrons	GUS : indice de potentiel de lixiviation / Groundwater Ubiquity Score
DJA : Dose journalière admissible	H₂O₂ : Peroxyde d'hydrogène
DL₅₀ : Dose létale 50	HA : Hemoadsorption
DSH : La phosphoprotéine Dishevelled	HPLC : Chromatographie en phase liquide à haute performance / High-performance liquid chromatography
E2 : Œstradiol	HPLC-MS/MS : Chromatographie en phase liquide à haute performance
ELI : Emulsion lipidique intraveineuse	
EPSPS : 5- enolpyruvyl-shikimate 3-phosphate synthase	
ERK : Kinases régulées par les signaux extracellulaires	

couplée à la spectrométrie de masse en tandem / High-performance liquid chromatography- tandem mass spectrometry

IFN- γ : L'interféron gamma

IL-2 : Interleukine-2

KCN : Le cyanure de potassium

LEF/TCF : T-cell factor/lymphoid enhancer factor

LMR : Limites maximales de résidus

LNH : Lymphome non-hodgkinien

LOAEL: La dose minimale pour un effet nocif observable

LOD : Limite de détection / Limit of Detection

LOQ : Limite de quantification / Limit of Quantitation

MET : Mesenchymal Epithelial Transition

MK801 : Dizocilpine

NADH : Nicotinamide adénine dinucléotide hydrogéné

NADPH : Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate hydrogéné

NMDA: N-methyl-D-aspartate

NOAEL: La dose sans effet nocif observable / No observed adverse effect level

O₂⁻: Anion superoxyde

OipA: outer inflammatory protein A

p85: Sous unité de PI3K

PCNA: Proliferating cell nuclear antigen

PGN: peptidoglycane

PI3K : Phosphoinositide 3-kinases

POEA: Polyoxyéthylène tallowamine

Q : Ubiquinone

QH₂: Ubiquinol

Q_i : Site de réduction du quinol

Q_o : site de quinoloxydation

ROS: espèces réactives de l'oxygène / reactive oxygen species

RR: Roundup Ready

SQ : Semiquinone

T4SS : Type IV secretion system

TNF α : facteur de nécrose tumorale α / Tumor necrosis factor α

TRR : Thérapie de remplacement rénale

UE : Union Européenne

UHPLC-MS/MS : Chromatographie liquide à ultra haute performance couplée à la spectrométrie de masse en tandem / Ultra-high-performance liquid chromatography -tandem mass spectrometry

VacA: Vacuolating toxin

VEGFR2 : Le récepteur-2 au facteur de croissance endothéliale vasculaire / Vascular endothelial growth factor receptor 2

Liste des figures

Figure 1 : Illustration du produit commercial Roundup contenant le glyphosate.	6
Figure 2 : Présentation de la voie shikimique et le site d'action du glyphosate.	12
Figure 3 : Le mode d'action proposé du glyphosate en tant que perturbateur endocrinien.	29
Figure 4 : Le cycle Q du complexe III de la CTE mitochondriale impliqué dans la régénération d'ubiquinones.	32
Figure 5 : Cycle Q et génération de ROS dans le complexe III induite par le glyphosate.	32
Figure 6 : Induction d'une excitotoxicité du glutamate par le glyphosate.	34
Figure 7 : L' activation aberrante de la β -caténine par <i>Helicobacter pylori</i> et prolifération des cellules de la muqueuse gastrique.	38

Liste des tableaux

Tableau I : Identité chimique du glyphosate, de son sel d'isopropylamine et de son principal métabolite (AMPA).....	8
Tableau II : Propriétés physiques et chimiques du glyphosate et de son sel d'isopropylamine.	8
Tableau III : Classification et étiquetage du glyphosate.....	13

{ Introduction }

Introduction

Avec une population actuelle de 7,4 milliards d'individus, la planète devrait accueillir près de 8 milliards d'habitants en 2030, ce qui représente une croissance démographique importante. Cela induit obligatoirement une augmentation des besoins en nourriture. Ces besoins doivent être satisfaits par une forte productivité de l'agriculture moderne intensive et indépendante le plus possible d'intrants issus de l'agrochimie (**Udeigwe *et al.*, 2015**).

Parmi ces intrants, le glyphosate, mis sur le marché en 1974 sous le nom commercial « Roundup » par la société agroalimentaire transnationale américaine Monsanto (**Duke et Powles, 2008**). De nos jours, il existe des centaines d'herbicides à base de glyphosate commercialisés sous différentes marques dans plus de 100 pays à travers le monde (**Williams *et al.*, 2000**).

Il est généralement pulvérisé sur les mauvaises herbes ou sur certaines cultures avant la récolte (**Woodburn, 2000**), mais aussi au niveau des zones résidentielles, les forêts, les emprises, les plantes ornementales, et le gazon (**USEPA, 2019**).

Cet herbicide représente la molécule pesticide la plus utilisée dans le monde, en raison de son coût raisonnable, sa grande efficacité contre un large spectre de plantes et du fait de sa très grande souplesse d'utilisation (**Benbrook, 2016**). Dans de nombreux cas, le glyphosate a également remplacé des herbicides présentant une toxicité aiguë plus élevée pour les espèces non ciblées, y compris les humains (par exemple, l'atrazine, un cancérigène possible pour l'homme et toxique pour de nombreux poissons) (**Ribaudo et Bouzaher 1994 ; Ziwei *et al.*, 2021**).

En 40 ans (de 1974 à 2014) son utilisation mondiale a été multipliée par 100 (**Vandenberg *et al.*, 2017**). Cette hausse est essentiellement aperçue depuis le développement des semences résistantes au glyphosate (**Duke et Powles, 2008**), incitant les agriculteurs à augmenter le taux d'applications (**USDA, 2014 ; NASS, 2014**) sur toutes sortes d'adventices sans pourtant toucher à l'intégrité des plantes cultivées. Ensuite, l'apparition des mauvaises herbes résistantes au glyphosate a encore une fois amené les agriculteurs à pulvériser davantage de glyphosate qu'auparavant (**Vangessel, 2001**). L'augmentation exponentielle de l'utilisation du glyphosate au fil des années a également suscité une inquiétude accrue quant à sa possible toxicité et à ses éventuelles conséquences sur la santé humaine. Par conséquent, le nombre d'études sur les effets du glyphosate sur la santé humaine a augmenté ces dernières années (**Tarazona *et al.*, 2017**). Bien que les herbicides à base du glyphosate soient principalement appliqués sur la partie aérienne des plantes, des quantités importantes sont détectées dans différents compartiments environnementaux notamment via le ruissellement (**Van Bruggen *et al.*, 2018**). En effet, il a été retrouvé dans les parties les plus profondes du

sol (**Lupi et al., 2015**), les produits alimentaires, l'urine humaine (**Chiesa et al., 2019**) mais aussi dans le milieu aquatique et ce en raison de mauvaises pratiques d'application et de pulvérisations excessives (**Hanke et al., 2010**).

Le glyphosate représente également un élément central de l'agriculture industrielle moderne et les alternatives existantes, moins efficaces, empêchent certains secteurs économiques de se passer de l'usage de cet herbicide. Il a également été associé à divers effets négatifs sur l'environnement et les créatures non ciblées (**Antier et al., 2020a**). Grace à son importante efficacité, une dépendance économique du secteur agronomique pour cette molécule est alors née (**Brookes et al., 2017**).

Le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) avait classé le glyphosate en 2015 comme "probablement cancérigène pour l'homme", au même titre que la consommation de viande rouge et de boissons gazeuses à une température supérieure à 65 °C. En dépit de cette classification, de nombreuses agences de réglementation nationales et internationales ont démontré que l'utilisation judicieuse du glyphosate ne présente pas de risque pour l'environnement et la santé humaine (**Antier et al., 2020b ; Maggi et al., 2020 ; Meftaul et al., 2020 ; USEPA, 2021 ; Kudsk et Mathiassen, 2020**) ; pourtant, un certain nombre de gouvernements envisagent toujours d'établir des restrictions ou des limites sur l'utilisation du glyphosate en agriculture comme c'est le cas de la Thaïlande et l'Indonésie (**Brookes et Graham, 2019**), tandis que le gouvernement mexicain a décidé de l'interdire carrément à partir de janvier 2024 (**DOF-Diario, 2020**). Aux États-Unis comme (**Meftaul et al., 2020**) comme en Europe (selon le Journal Officiel de l'Union Européenne), il demeure disponible à la vente. En d'autres pays tels que Sri Lanka, il a été interdit pour une certaine période mais l'interdiction a ensuite été levée (**Dorlach et Gunasekara, 2023**). Ce recul est d'ordre politique, car la molécule en question est tout simplement controversée (**Caiati et al., 2020**).

Le renouvellement de l'autorisation du glyphosate dans plusieurs pays à travers le monde (Canada (**Bacon et al., 2018**), Sri Lanka (**Orlach et Gunasekara, 2023**), les pays membres de l'UE (**Union européenne, 2024**)) est désormais l'occasion d'une remise à plat de la dangerosité de cet herbicide sur l'environnement et sur la santé humaine.

Pour ce faire, nous aborderons dans ce mémoire les différents effets du glyphosate sur la faune et la flore, ainsi que les mécanismes selon lesquels il exerce ces effets. Nous aborderons également la nécessité de trouver des méthodes alternatives valables à l'utilisation du glyphosate.

Nous allons donc faire une mise au point sur la toxicité du glyphosate tout en mettant en lumière les résultats obtenus jusqu'à présent sur ce pesticide.

Ce travail dans sa globalité s'articule autour de trois grands axes :

La première partie est une vue d'ensemble sur la molécule, comprenant l'historique de glyphosate, son mode d'action et son utilisation mondiale.

La deuxième partie concerne le devenir et l'impact du glyphosate sur l'homme et l'animal, en terme de toxicocinétique ainsi que d'effets toxiques liés à une exposition aigue ou chronique à ce phytocide

La troisième partie englobe le devenir et les divers impacts du glyphosate sur le sol, l'eau, l'air ainsi que sur les mauvaises herbes.

Enfin, nous terminerons notre travail par une conclusion générale et des perspectives à prendre en compte pour les recherches ultérieures.

Synthèse
bibliographique

1. Vue d'ensemble sur la molécule

Le glyphosate est la molécule active des herbicides commerciaux à bases de glyphosate (c'est-à-dire « Glyphosate-Based Herbicides » en anglais, abrégés « GBHs ») (**Jessy, 2021**), le Roundup étant le plus populaire (**Figure 1**). Il est pulvérisé sur la partie aérienne de la végétation en période de post-émergence. Il est essentiellement absorbé par les feuilles puis va pénétrer pour rejoindre la sève. Une fois à l'intérieur, il sera véhiculé d'un organe à un autre jusqu'aux racines. Il aura une action généralisée et détruira la totalité de la plante (**Franz et al., 1997**).

1.1. Historique

Le glyphosate est l'herbicide le plus réussi de l'histoire (**Duke et Powles, 2008**). Tout a commencé quand un chimiste suisse travaillant pour une société pharmaceutique, le docteur Henri Martin, a découvert le glyphosate en 1950 (**Dill et al., 2010**). Il a été breveté pour la première fois en 1964 par Toy et Uhing comme un puissant chélateur des minéraux (**Toy et Uhing, 1964**). Ce n'est qu'en 1970, qu'un chimiste de Monsanto, le docteur John Franz, a identifié l'activité herbicide du glyphosate et une préparation finale appelée Roundup a été vendue pour la première fois commercialement par Monsanto en 1974 (**Duke et Powles, 2008**).

L'utilisation mondiale du glyphosate était modeste dans les années 1970 par rapport aux herbicides les plus largement appliqués alors sur le marché (par exemple l'atrazine, le métolachlore).

Durent les deux décennies qui suivent, le nombre et la diversité des usages agricoles et non agricoles ont augmenté régulièrement, mais le volume vendu était limité (**Benbrook, 2016**) car le glyphosate, doté de propriétés hautement systémiques lui permettant de tuer la mauvaise herbe en l'appliquant seulement sur un faible pourcentage de son feuillage ce qui lui procure un niveau élevé de phytotoxicité pour les cultures limitant ainsi sa vente et son utilisation (**Duke, 2018**).

Des tentatives ont été faites pour utiliser le glyphosate dans les cultures en rangs tout en évitant tout contact avec les cultures en employant des dispositifs d'application qui n'utilisaient pas de pulvérisations généralisées, tels que des pulvérisateurs blindés (**Derting, 1987 ; Barrentine et al., 1992**). Ces technologies d'application n'ont pas été largement adoptées à cause des problèmes techniques liés à l'application des herbicides sur toutes les mauvaises herbes et des dégâts fréquents et inacceptables aux cultures. Rendre les cultures résistantes au glyphosate grâce à la biotechnologie a résolu le problème (**Duke, 2018**). En 1996, Monsanto développe des cultures génétiquement modifiées baptisées « Roundup

Ready : RR», conçues pour résister aux traitements par le Roundup. Dès leur introduction dans le marché, l'utilisation agricole mondiale du glyphosate s'est alors explosé (**Benbrook, 2016**).

Cette technologie a été une aubaine pour les agriculteurs, car elle simplifiait et réduisait le coût de la gestion des mauvaises herbes, tout en donnant de meilleurs résultats par rapport aux multiples herbicides utilisés auparavant avec un impact environnemental réduit, grâce à une réduction du travail du sol, de l'utilisation de combustibles fossiles et l'utilisation d'herbicides plus toxiques (**Duke, 2018**). Mais cette avancé technologique n'est pas sans conséquence.

Dans les alentours de 2000, un nouveau problème est apparu, les mauvaises herbes semblent acquérir une résistance au glyphosate, contraignant ainsi les agriculteurs à augmenter les dosages pour la deuxième fois de l'histoire de cet herbicide (**Vangessel, 2001**).

En 2010, il a été breveté par Monsanto comme antimicrobien (**Williams et Semlitsch, 2010**). Une année après, l'agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) le classe comme perturbateur endocrinien possible. Un moment décisif s'est produit en mars 2015, lorsque le centre international de recherche sur le cancer (CIRC) l'a classé comme « probablement cancérigène pour l'homme » (**Guyton et al., 2015 ; Kudsk et Mathiassen, 2020**). Cette classification a motivé plusieurs États membres de l'union européenne (UE) à restreindre l'utilisation du glyphosate au niveau national (**Bazzan et Migliorati, 2020 ; Tosun et Varone, 2021**). À ce jour, le glyphosate est toujours autorisé, avec des différences de restriction d'un pays à l'autre, mais néanmoins, les études scientifiques à son sujet s'intensifient.

1.2. Définition

Le glyphosate est un herbicide organophosphoré (**Gill et al., 2017**), systémique, non sélectif (**Duke, 2018**) et à activité foliaire (**Duke et al., 1988**), utilisé principalement pour lutter contre les adventices dans les champs agricoles, les vergers, les bords de routes, les voies ferrées et les jardins publics et domestiques que ce soit pour la dessiccation des cultures, le désherbage ou même le renouvellement des prairies permanentes (**Antier et al., 2020a**). Ce phytocide cible toutes les plantes annuelles et vivaces (**Franz et al., 1997**) notamment les graminées, les carex, les mauvaises herbes à feuilles larges et les plantes ligneuses.



Figure 1 : Illustration du produit commercial Roundup contenant le glyphosate.

Sous sa forme acide, le glyphosate est moins soluble que sous sa forme de sel. Les GBHs sont donc constitués de glyphosate sous sa forme saline, à savoir l'isopropylamine, comme étant la forme la plus fréquemment retrouvée dans le marché (**Duke et Powles, 2008**).

Plusieurs autres formes peuvent également exister, notamment le sel d'ammonium, le sel de diammonium, le sel de diméthylammonium et le sel de potassium (**Benbrook, 2016**). La préparation commerciale se compose d'environ 5 sels de glyphosate, d'un ou plusieurs co-formulants et d'autres agents mineurs comme des colorants, des agents anti-mousses (**Williams et al., 2000 ; Bradberry et al., 2004**), de l'eau (**Mesnager et al., 2015 ; Myers et al., 2016 ; Pham et al., 2019**) ainsi qu'un ou plusieurs adjuvants destinées à être mélangées par l'utilisateur avec la préparation mère à fin de renforcer son efficacité (**Van Bruggen et al., 2018**).

La dégradation du glyphosate, assurée essentiellement par les microorganismes, donne lieu à l'acide aminométhylphosphonique (AMPA), son principal métabolite et le glyoxylate via l'action de la glyphosate-oxydoréductase (GOX) (**Pohl et al., 2019**).

1.3. Propriétés physico-chimiques

Le glyphosate (N-phosphonométhyl glycine, $C_3H_8NO_5P$) appartient à la famille chimique des acides aminés (phosphonoglycine). Il s'agit d'un acide organique faible, analogue structurel d'un acide aminé naturel, la glycine, doté d'un groupement phosphonate (son nom est la contraction de glycine, phos- et -ate); de cette structure, il présente quatre pK_a (<2 ; 2,6 ; 5,6 ; 10,6) (**Sprankle et al., 1975a**).

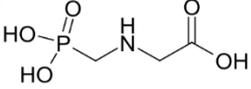
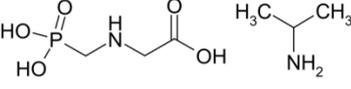
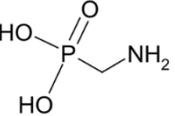
C'est un composé amphotère comprenant une fonction amine secondaire basique au centre de la molécule, un acide carboxylique et un acide phosphonique aux extrémités. La molécule a donc la possibilité de former des sites cationiques et anioniques (**Szekacs et Darvas, 2012**).

D'une structure zwitterionique, très soluble dans l'eau et très polaire ($\log P < -3,2$) (**Han et al., 2016**), une somme de caractéristiques qui a longtemps rendu son analyse chimique difficile, longue et coûteuse. La structure zwitterionique du glyphosate lui confère la capacité de chélater avec des métaux trivalents et quadrivalents (**Villarreal et al., 2017**).

La liaison covalente entre les atomes de carbone et de phosphore est caractéristique de ces composés organophosphorés et confère au glyphosate plusieurs spécificités chimiques et physiques, telles qu'une forte adsorption, une haute solubilité dans l'eau, son insolubilité dans les solvants organiques (**Williams et al., 2000**) et une compatibilité avec d'autres substances chimiques (**Villarreal et al., 2017**).

L'identité chimique ainsi que les propriétés physicochimiques du glyphosate, de son sel d'isopropylamine et de son principal métabolite (AMPA) sont résumés dans les **tableaux I et II**.

Tableau I : Identité chimique du glyphosate, de son sel d'isopropylamine et de son principal métabolite (AMPA). (McBean, 2011 ; O'Neil *et al.*, 2013 ; Chemid, 2017)

Caractéristique	Glyphosate	Sel d'isopropylamine de glyphosate	AMPA
Nom chimique	Glyphosate	Glyphosate isopropylamine	Acide aminométhyl phosphonique
Synonyme (s)	Glyphosate ; N-(phosphonométhyl) glycine; acide phosphonométhylimino-acétique	N-(phosphonométhyl) glycine ; composé avec 2-propylamine (1 :1) ; Glyphosate-isopropylammonium;	1-Aminomethylphosphonic acid; Amino methane phosphoric acid; Aminomethylphosphonic acid.
Liste partielle des noms commerciaux enregistrés	Pondmaster; Roundup® Max; Glifoglex; Glycel; Muster; Rondo; Sonic; Spasor; Sting; Tumbleweed; MON-0573; CP 67573	Roundup®; Rondo; Rodeo; Glifonox; Glycel; MON-0139; CP 70139; Shackle (USEPA, 1993)	-
Formule chimique	$C_3H_8NO_5P$	$C_3H_8NO_5P.C_3H_9N$	CH_6NO_3P
Structure chimique			
Numéro CAS*	1071-83-6	38641-94-0	1066-51-9

*CAS = Chemical Abstracts Service

Tableau II : Propriétés physiques et chimiques du glyphosate, de son sel d'isopropylamine et de l'AMPA. (McBean, 2011 ; O'Neil *et al.*, 2013)

Propriété	Glyphosate	Sel d'isopropylamine de glyphosate	AMPA
Poids moléculaire (g/mol)	169.07	228.2	111.04 (EPI Suite, 2012)
Couleur	Blanc	Blanc	-

État physique	Solide; cristaux	Poudre	-
Point de fusion	189,5 °C (Décomposition vers 200 - 230 °C)	Deux étapes : 143-164 et 189-223°C	-
Point d'ébullition	Pas de données	Se décompose sans bouillir	-
Densité à 20 ° C	1,705	1,482	-
Odeur	Inodore	Inodore	-
Solubilité: Eau à 25 ° C	12,000 mg/L 10,500 mg/L (pH 1,9 ; 20°C)	1 050 000 mg/L (pH 4,3 à 25°C)	1.10 ⁶ mg/L (estimé) (EPI Suite, 2012)
Solvant (s) Organique (s)	Insoluble dans la plupart des solvants organiques: acétone, éthanol et xylène	Dichlorométhane 184 mg/L à 20°C ; méthanol 15 880 mg/L à 20°C	-
Constantes de dissociation	pKa ₁ = 0,8 ; PKa ₂ = 3 ; pKa ₃ =6 ; pKa ₄ = 11 ; / pKa ₁ <2 ; PKa ₂ = 2,6 ; pKa ₃ = 5,6 ; pka ₄ = 10,6 (Sprankle et al., 1975b)	pKa ₁ = 2,18 à 20 °C (monophosphate) ; pKa ₂ = 5,77 à 20°C (acide carboxylique)	pKa ₁ = 0,9 ; pKa ₂ = 5,6 ; pKa ₃ = 10,2 (Smit et al., 2001)
Coefficients de partage			
Log K _{ow}	<-3,4	-5,4	-2,17 (estimé KowWIN)
Log K _{oc}	3,4–3,7 (K _{oc} = 2 600–4 900) (Glass, 1987)	Pas de données	-3,36 (estimé ClogP) (Traas et Smit, 2003)

Pression de vapeur (à 25°C)	$9,8 \cdot 10^{-8}$ mmHg	$1,58 \cdot 10^{-8}$ mmHg	$1,26 \cdot 10^{-4}$ mmHg (EPI Suite, 2012)
Constante de la loi d'Henry (à 25°C)	$2,1 \cdot 10^{-12}$ atm.m ³ /mol (EPI Suite, 2012)	$3,3 \cdot 10^{-15}$ atm.m ³ /mol (EPI Suite, 2012)	$1,25 \cdot 10^{-15}$ atm.m ³ /mol (EPI Suite, 2012)

1.4. Co-formulants et adjuvants

Pour améliorer le pouvoir herbicide de la substance active, c'est-à-dire, favoriser son absorption, sa pénétration et sa translocation dans les plantes, le glyphosate est mélangé à un certain nombre de co-formulants (**Palma et al., 2020**), et d'adjuvants notamment des tensioactifs comme l'alkylamine (**Miller et al., 2010**).

Les formulations commerciales sont disponibles sur le marché dans une variété de dosages, allant de 1 jusqu'à 41% ou plus de glyphosate (**Bradberry et al., 2004**), cependant, l'ensemble de co-formulants associés à la substance active sont de nature et de concentration majoritairement inconnus, car protégés légalement par ce que l'on appelle le secret industriel (**Annett et al., 2014**). Certains de ces co-formulants sont néanmoins connus tels le nitroaryl ou les alkyles polyglucosides (**Mesnager et al., 2019**), or, la polyoxyéthylène tallowamine (POEA) en est l'exemple le plus marquant, connu, depuis longtemps, pour sa haute toxicité envers les poissons, souvent plus toxique que le glyphosate lui-même (**Folmar et al., 1979**).

D'où la nécessité d'intégrer les co-formulants incorporés dans les GBHs lors des études toxicologiques sur le glyphosate (**Grandcoin et al., 2017 ; Mesnager et Antoniou, 2017 ; Mesnager et al., 2019**).

De nos jours, des centaines de GBHs sont enregistrés sous différentes marques commerciales dans plus de 100 pays à travers le monde (**Williams et al., 2000**).

1.5. Mode d'action

Contrairement au paraquat, qui est un herbicide de contact à action rapide, le glyphosate agit lentement et se déplace facilement vers les méristèmes éloignés du feuillage traité (**Duke, 1988**).

L'efficacité du pouvoir herbicide du glyphosate est en réalité liée à son mode d'action chez les végétaux, consistant à inhiber l'enzyme 5-enolpyruvyl-shikimate-3-phosphate synthase (EPSPS) située majoritairement dans les chloroplastes et impliquée dans la voie de synthèse du shikimate (acide shikimique) (**Duke, 2020**) comme démontré dans la **figure 2**.

Cette voie est nécessaire pour la synthèse des acides aminés aromatiques tels que la phénylalanine, la tyrosine et le tryptophane, unités essentielles pour la croissance de la plante ; ainsi que certains composés dérivés de cette voie métabolique (phytoalexines et lignanes) utilisés pour se protéger des agents pathogènes microbiens (**Hammerschmidt, 2018**). L'arrêt de croissance et l'absence d'une protection suffisante mèneront la plante à une mort survenant en 4 à 20 jours (**Mahendrakar *et al.*, 2014**).

Cependant, il existe des preuves supposant que la mort de la plante peut être liée aux effets secondaires ou indirects du glyphosate et de l'AMPA (**Gomes *et al.*, 2014**), qui résultent d'une dérégulation de la voie du shikimate, conduisant à l'accumulation de niveaux élevés de shikimate-3-phosphate et de shikimate ainsi qu'au siphonnage du carbone et du phosphate des autres voies, perturbant davantage que la simple voie shikimate (**Dayan *et al.*, 2019**).

La voie shikimique n'existe pas dans le règne animal, c'est pourquoi on pensait autrefois que le glyphosate était « relativement non toxique pour les mammifères » (**Herrmann et Weaver, 1999 ; Anadón *et al.*, 2009**).

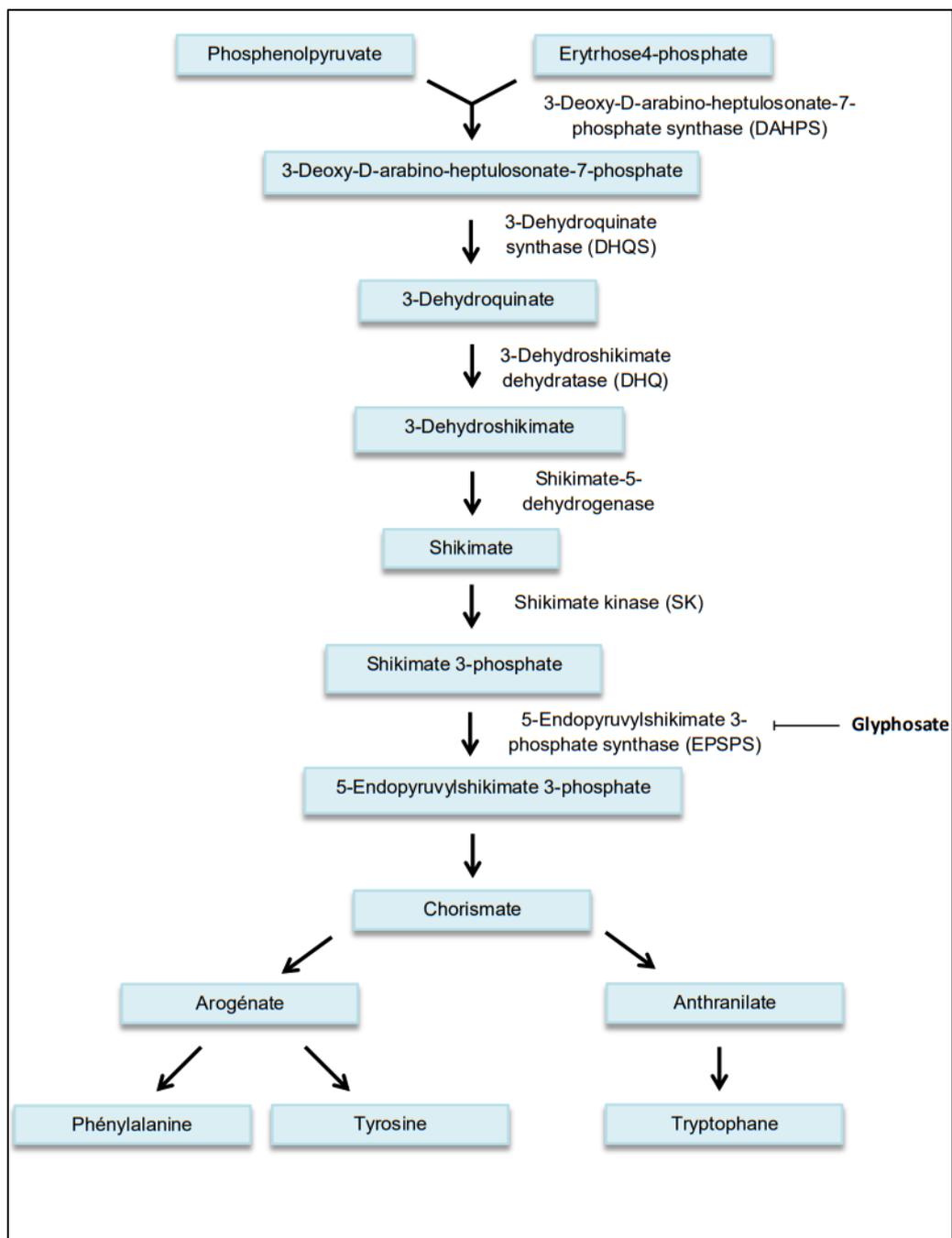


Figure 2 : Présentation de la voie shikimique et le site d'action du glyphosate. (Helander *et al.*, 2012 ; Tiwari *et al.*, 2019)

1.6. Classification et étiquetage

Le glyphosate est classé selon le règlement CLP (en anglais : Classification, Labelling and Packaging of chemicals) qui définit des règles en matière de classification, d'étiquetage et d'emballage des produits chimiques pour les secteurs du travail et de la consommation. Le tableau ci-dessous (**Tableau III**) résume les principaux points dans la classification et l'étiquetage du glyphosate.

Tableau III : Classification et étiquetage du glyphosate. (ECHA, 2017)

Classification			Etiquetage			
Danger		Abréviat ion (sans mention H)	Pictogr -amme +code*	Mention d'avertise -ment	Mention de danger	
Nature	Catégorie				Code	Texte
Danger pour le milieu aquatique	Toxicité chronique Catégorie 2	Aquatic Chronic 2	 GHS 09	-	H411	Toxique pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long terme
Lésions oculaires graves/irritation oculaire	Catégorie 1	Eye Dam.1	 GHS 05	Danger	H318	Provoque des lésions oculaires graves

Ces avertissements soulignent les dangers potentiels pour la santé humaine et l'environnement liés à l'utilisation du glyphosate.

1.7. Méthodes de détection du glyphosate

Les caractéristiques physicochimiques du glyphosate, à savoir son faible poids moléculaire, sa polarité élevée, l'absence d'absorption ultraviolette, sa haute solubilité dans l'eau, sa faible ionisation et sa faible volatilité, en font un composé difficile à détecter avec les méthodes analytiques conventionnelles (Wumbei *et al.*, 2019). En revanche, l'absence de groupe chromophore dans la structure du glyphosate rend difficile sa détection directe par chromatographie couplée à un photomètre (Oliveira *et al.*, 2018). Du coup, sa détection et sa quantification exigent l'utilisation de méthodologies analytiques complexes afin d'atteindre la sensibilité et la précision demandées.

La limite de détection (LOD) et la limite de quantification (LOQ) sont deux paramètres fondamentaux pour évaluer la sensibilité d'une méthode analytique. Une méthodologie analytique adéquate pour la détection du glyphosate dans les aliments est celle dont les valeurs de LOD et LOQ sont bien inférieures aux limites maximales de résidus (LMR) (Soares *et al.*, 2021).

Actuellement, la méthode qui présente la sensibilité et la sélectivité les plus élevées pour l'évaluation du glyphosate dans les aliments est la chromatographie en phase liquide à haute performance couplée à la spectrométrie de masse en tandem (HPLC-MS/MS), et c'est également la méthode recommandée par le Laboratoire de référence de l'Union européenne pour les résidus de pesticides (Ciasca *et al.*, 2020). Cependant, il existe d'autres méthodologies avec une bonne sensibilité, à savoir la chromatographie liquide à ultra haute performance couplée à la spectrométrie de masse en tandem (UHPLC-MS/MS) et la préconcentration par amplification de champ électrique avec une injection électrocinétique couplée à la chromatographie électrocinétique micellaire (FASI-MEKC) avec des LOQ qui sont respectivement environ 30 et 100 fois inférieures aux LMR définies (Soares *et al.*, 2021).

1.8. Résidus de glyphosate dans l'alimentation

L'augmentation de la consommation de glyphosate au cours des dernières décennies a suscité des inquiétudes au sein de la communauté scientifique quant à l'impact qu'elle peut avoir sur la santé humaine. Ainsi, des études ont été menées dans plusieurs pays (Vicini *et al.*, 2021 ; Poiger *et al.*, 2017 ; Bou-Mitri *et al.*, 2022 ; Rodrigues et de Souza 2018) pour évaluer l'exposition humaine au glyphosate à travers l'analyse de différentes catégories d'aliments qui présentent apparemment la source d'exposition majeure à cet herbicide. Bien que, dans la grande majorité des cas, les valeurs détectées se situent dans les valeurs légalement autorisées, il existe des groupes d'aliments pour lesquels les LMR ont été dépassées (Soares *et al.*, 2021).

Par ordre décroissant de fréquence de détection, il s'agit de l'eau, du miel, des céréales et des végétaux. Par conséquent, le groupe alimentaire qui suscite le plus d'inquiétude est l'eau, puisque c'est celui avec des valeurs plus élevées par rapport à la LMR, et plusieurs échantillons sont jusqu'à 5000 fois supérieurs à ceux autorisés (Soares *et al.*, 2021).

En général, la détection des résidus de glyphosate dans presque toutes les denrées alimentaires, parfois dans des valeurs dépassant les limites légalement autorisées, peut mettre en danger les populations les plus vulnérables, comme les enfants et les personnes âgées. Il est essentiel d'augmenter le nombre d'études ainsi que le nombre d'échantillons analysés dans chaque étude afin d'avoir une image précise des résidus de glyphosate dans les aliments (Soares *et al.*, 2021).

1.9. Ventes, utilisation et applications dans le monde entier

En 1974, première année de commercialisation, la consommation de glyphosate était d'environ 3000 tonnes. Mais l'ampleur et l'intensité de l'utilisation du glyphosate dans le

monde ont rapidement changé à mesure que les cultures résistantes au glyphosate (GRCs) gagnaient des parts de marché, passant d'environ 56 000 tonnes en 1994 à plus de 825 000 tonnes en 2014 (**Benbrook, 2016**). L'introduction des cultures GRCs a non seulement permis de pulvériser le glyphosate sur davantage d'hectares plantés en cultures résistantes au glyphosate, mais elle a permis de l'appliquer de manière plus intensive, c'est-à-dire que le même hectare subira plusieurs applications au cours d'une même année pour une culture donnée avec des taux d'application ponctuels plus élevés (**Wumbei et al., 2019**).

Cette augmentation exponentielle en fait l'herbicide le plus utilisé au monde (**Conrad et al., 2017 ; Thompson et al., 2019**) tant dans les pays développés que ceux en développement (**Agostini et al., 2020**).

Les estimations montrent que la consommation annuelle de glyphosate va continuer à augmenter et on s'attend à ce que dans les prochaines années, le cap du million de tonnes de glyphosate utilisé dans le monde soit atteint (**Van et al., 2018**).

Toutefois, les ventes annuelles d'herbicides ne constituent pas un indicateur de l'intensité de l'utilisation d'herbicides. La notion d'herbicide appliqué par zone agricole est l'un des paramètres les plus importants pour déterminer avec plus de précision l'intensité de l'usage d'un herbicide donné (**Benbrook, 2016**).

Il y avait environ 1,4 milliard d'hectares de terres arables activement cultivées dans le monde en 2014 (**A.S.A., 2021**). Sur cette masse continentale, on estime que 747 millions de kg de glyphosate ont été utilisés à des fins agricoles. En conséquence, si ce volume de glyphosate avait été appliqué uniformément, environ 0,53 kg de glyphosate aurait pu être pulvérisé sur chaque hectare de terres cultivées de la planète. Bien entendu, le glyphosate n'était pas appliqué uniformément sur chaque hectare de terres cultivées. Le taux moyen d'application de glyphosate par hectare et par année agricole en 2014 a chuté entre 1,5 et 2,0 kg/hectare (**Ørum et Holtze, 2017**). À ces taux d'application, le volume total de glyphosate appliqué en 2014 était suffisant pour traiter entre 22 et 30 % des terres cultivées dans le monde. Aucun pesticide dans l'histoire n'a été pulvérisé aussi largement.

La diversité des utilisations mondiales dans l'agriculture et dans d'autres secteurs s'est accrue au cours des 40 dernières années (**Villarreal et al., 2017**) ce qui rend plus difficile la compilation de données mondiales précises sur toutes les utilisations du glyphosate, en particulier par secteur et utilisation spécifique.

Cependant, le glyphosate est utilisé en agriculture (grandes cultures, viticultures, arboriculture), en maraichage, pour la gestion des voies ferrées (**INERIS, 2020**), des plantes ornementales, des forêts et des pelouses (**Steinmann et al., 2012**).

La quantité utilisée par hectare pour une utilisation agricole varie selon le type de végétation à détruire. Par hectare, c'est l'arboriculture et la viticulture qui semblent en consommer le plus ainsi que les cultures conduites en agriculture de conservation des sols (**INERIS, 2020**). Certaines applications ont été et sont toujours effectuées après la récolte d'une culture, pour lutter contre les mauvaises herbes de fin de saison qui ont échappé à d'autres mesures de contrôle. Dans certaines régions, les applications de déshydratants sont effectuées tard dans la saison de croissance pour accélérer les opérations de récolte, en particulier dans les cultures de petites céréales (**Benbrook, 2016**).

2. Toxicocinétique

Les données toxicocinétiques du glyphosate sont résumées comme suit :

Le glyphosate est facilement absorbé par le tractus gastro-intestinal ; très peu de glyphosate est absorbé par la peau ; on suppose que le glyphosate est facilement absorbé par les voies respiratoires.

Le glyphosate absorbé est facilement distribué via le sang vers toutes les parties du corps, mais ne s'accumule dans aucun organe ou tissu particulier.

Le glyphosate ne subit pas de métabolisme significatif chez les mammifères ; <1 % est métabolisé en acide aminométhylphosphonique (AMPA).

Environ les deux tiers d'une dose orale de glyphosate non absorbé sont excrétés dans les selles sous forme inchangée. Le tiers restants est rapidement éliminé dans l'urine également sous forme non métabolisée.

2.1. Absorption

Le glyphosate est absorbé plus rapidement par voie d'inhalation et par le tube digestif après le processus d'ingestion (USEPA, 2009).

2.1.1. Exposition par voie orale

Des études chez le rat montrent que lorsqu'il est administré par voie orale, le glyphosate a une absorption rapide mais incomplète, avec seulement environ 20 à 30 % de la dose administrée étant absorbée (EFSA, 2015a ; FAO/WHO, 2016).

Il a été trouvé que l'absorption orale est plus faible lorsqu'une dose plus élevée de glyphosate est administrée. C'est ce qu'en témoigne une étude menée par Williams et al. (2000), où suite à l'administration d'une dose unique de glyphosate à raison de 10 mg/kg, environ 30 à 36 % de la dose a été absorbé. Par contre, à une dose plus élevée (1000 mg/kg), l'absorption semble être plus faible (environ 19 à 23 %).

Dans les cas de consommation de grandes quantités (cas de suicides), la détection de glyphosate dans les urines ou le sérum confirme l'absorption par le tractus gastro-intestinal. Comme le témoigne une étude prospective observationnelle sur 601 cas d'intoxications (Roberts et al., 2010).

Le pic plasmatique survient quatre à cinq heures après l'absorption (IPCS, 1994 ; Chan et Mahler, 1992 ; Anadón et al., 2009). Une équipe suisse a dosé le glyphosate et l'acide aminométhylphosphonique (ou AMPA), dans l'urine 48 heures après consommation d'aliments contenant les résidus de ces deux substances dans la farine de pois chiche (Zoller et al., 2020). Ils ont trouvé que l'excrétion urinaire totale par rapport à la dose administrée était de 0,57 à 1,68 % pour le glyphosate et de 9,8 à 32,6 % pour l'AMPA.

2.1.2. Exposition par voie aérienne

Bien entendu, le niveau d'exposition est étroitement lié au degré de précaution pris lors des opérations de préparation et d'épandage (masque, gants...)

Des recherches menées auprès des ouvriers impliqués dans la production du glyphosate fournissent des données intéressantes. Une étude (**Zhang *et al.*, 2020**) met en lumière une exposition significative chez des ouvriers de quatre usines situées dans l'Est de la Chine. Les concentrations dans l'air des ateliers variaient de 450 fois celles des travailleurs forestiers lors des pulvérisations (**Couture *et al.*, 1995**) à 29000 fois celles des zones agricoles exposées en France (**Ravier *et al.*, 2019**). Les concentrations urinaires atteignaient jusqu'à 17 mg/L, soit plus de mille fois celles des agriculteurs utilisant le glyphosate. Ainsi, les différentes études menées chez les agriculteurs, horticulteurs ou sylviculteurs indiquent que l'inhalation du glyphosate lors de pulvérisations constitue une source mineure d'exposition, à condition que les précautions d'utilisation soient respectées.

2.1.3. Exposition par voie dermique

L'absorption cutanée du glyphosate est limitée (**USEPA, 1993**) avec seulement environ 1 à 3 % de cet herbicide étant absorbé (**FAO/WHO, 2016 ; European Commission, 2002**) mais cette portion peut augmenter jusqu'à environ cinq fois plus si la peau est blessée (**Heu *et al.*, 2012**) et peut entraîner la mort chez l'homme (**Kemi, 2006**). Cela est dû à la propriété de l'hydrosolubilité du glyphosate qui le rend insoluble dans la plupart des matières organiques. Ainsi, la molécule lipophile traverse mal la couche cornée de l'épiderme (**Wester *et al.*, 1991**).

L'absorption percutanée du glyphosate a été étudiée chez des singes rhésus et sur les tissus humains *in vitro*. La peau intacte de ces singes est mise au contact avec du glyphosate radio marqué contenu dans des solutions de différentes concentrations 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) (**Maibach, 1983**). Cette étude montre aussi 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 (**Wester *et al.*, 1991**).

Une autre étude montre que les vêtements contaminés peuvent également être une source de pénétration percutanée, où **Wester *et al.* (1996)** ont trouvé que l'absorption à partir d'un tissu en coton était de 0,74 %, soit la moitié de celle absorbée à partir d'une solution aqueuse (1,42 %).

2.2. Distribution

Bien que la biodisponibilité ne soit que de 23,21 %, il est probable que le glyphosate soit distribué dans tout le corps par la circulation sanguine et qu'il puisse y avoir une diffusion considérable dans les tissus pour exercer des effets systémiques (**Anadón *et al.*, 2009**).

Les concentrations les plus élevées de glyphosate dans l'organisme ont été détectées dans l'intestin grêle, le foie, les reins, les os (**Williams *et al.*, 2000 ; EFSA, 2016 ; FAO/WHO, 2016**) et également dans les poumons (**Kemi, 2006**).

Seulement 1 % de la dose absorbée de glyphosate reste dans l'organisme du rat après 7 jours, ce qui démontre qu'il ne s'accumule pas dans l'organisme. En outre, il a été démontré que le glyphosate ne subit pas de circulation entérohépatique (**EFSA, 2016**). La concentration de glyphosate dans le plasma est relativement stable pendant 30 heures et dans les poumons, elle est plus élevée et plus active (**Kemi, 2006**).

2.2.1. Exposition par voie orale

Des données humaines limitées ont été trouvées concernant la distribution du glyphosate après absorption par voie orale (**ATSDR, 2020**).

Après administration orale, le glyphosate absorbé est facilement distribué et rapidement éliminé sans accumulation significative dans un tissu particulier. Chez des rats mâles F344/N ayant reçu par gavage une dose unique de ¹⁴C-glyphosate (pureté 99 %) dans de l'eau distillée à 5,6 ou 56 mg/kg, le pic de radioactivité sanguine s'est produit 1 et 2 heures après l'administration, respectivement, la concentration sanguine maximale moyenne était de 30 fois plus élevée dans le groupe recevant la dose élevée (**NTP, 1992**). Chez les rats gavés à raison de 5,6 mg de glyphosate radiomarqué/kg et évalués pour la distribution tissulaire, la radioactivité tissulaire totale s'élevait à environ 12 ; 11,7 ; 5,5 ; 0,9 et 0,1 % de la dose administrée 3 ; 6 ; 12 ; 24 et 96 heures après l'administration, respectivement. Le niveau de radioactivité le plus élevé a été observé dans l'intestin grêle, atteignant un niveau maximal d'environ 10 % de la dose administrée 6 heures après l'administration ; la radioactivité dans le gros intestin a culminé à environ 1,2 % 3 heures après l'administration. Le foie, les reins, la peau et le sang représentaient chacun <1 % de la dose administrée à chaque instant. 24 heures après l'administration, <1 % de la dose administrée restait dans tous les tissus combinés. **Brewster *et al.* (1991)** ont administré du ¹²C- et du ¹⁴C-glyphosate par une dose unique par gavage de 10 mg/kg à des rats Sprague-Dawley mâles et ont trouvé environ 34 % de la dose administrée dans l'intestin grêle (non associé au contenu intestinal) 2 heures après l'administration, diminuant à 0,05 % de la dose administrée 96 heures après l'administration. Les niveaux de radioactivité dans la plupart des autres tissus (sang, côlon, reins, foie, estomac, graisse abdominale, graisse testiculaire) ont culminé 2 à 6 heures après l'administration ;

chacun de ces tissus représentait $\leq 1,3$ % de la dose administrée au pic et $\leq 0,06$ % 96 heures après l'administration. La radioactivité dans les os a culminé 6 heures après l'administration (4,7 % de la dose administrée) et est restée à 1,7 % 96 heures après l'administration. Le rapport tissu/sang pour les os augmente avec le temps, ce qui suggère une élimination plus lente des os que du sang. **Anadón et al. (2009)** ont signalé une demi-vie d'absorption de 2,29 heures après l'administration d'une dose orale de 400 mg de glyphosate/kg à des rats ; un taux plasmatique maximal de glyphosate estimé à 4,62 $\mu\text{g/mL}$ a été atteint 5,16 heures après l'administration. Suite à une administration orale d'une dose unique faible ou de doses répétées de la substance, un faible niveau de cette dernière a été détecté dans les glandes salivaires à raison de $\leq 0,1$ % (**INRS, 2019**).

2.2.2. Exposition par voie aérienne

Aucune donnée humaine ou animale n'a été trouvée concernant la distribution du glyphosate après absorption par voie d'exposition par inhalation (**ATSDR, 2020**).

2.2.3. Exposition par voie dermique

L'observation de la radioactivité dans l'urine et les fèces recueillies chez des singes rhésus après application cutanée d'une formulation Roundup® marquée au ^{14}C démontre la distribution systémique après absorption cutanée (**Wester et al., 1991**). Cependant, au sacrifice 7 jours après le traitement, aucune radioactivité n'a été détectée dans la rate, les ovaires, les reins, le cerveau, la graisse abdominale, la moelle osseuse, la colonne vertébrale supérieure ou le liquide du système nerveux central.

2.2.4. Autres voies d'exposition

Des données limitées sont disponibles concernant la distribution du glyphosate administré par voie parentérale. Des rats Sprague-Dawley mâles et femelles ont reçu du ^{14}C -glyphosate par injection intrapéritonéale à raison de 1 150 mg/kg (**USEPA, 1992**). La radioactivité mesurée dans des échantillons de moelle osseuse prélevés 30 minutes après l'injection représentait environ 0,0044 et 0,0075 % de l'activité administrée pour les mâles et les femelles, respectivement. **Anadón et al. (2009)** ont administré du glyphosate (pureté à 95 %) à des rats Wistar mâles par injection intraveineuse à raison de 100 mg/kg. Les niveaux plasmatiques de glyphosate et de son métabolite, l'AMPA, ont été mesurés par chromatographie liquide haute performance (HPLC). La distribution plasmatique rapide signalée (demi-vie de 0,345 heures) et le volume de distribution élevé à l'état d'équilibre (2,99 l/kg) ont été interprétés comme indiquant que le glyphosate était largement distribué dans les tissus extravasculaires.

2.3. Métabolisme

Le glyphosate est peu, voire pas du tout métabolisé (**Roberts, 1998 ; Williams *et al.*, 2000 ; WHO, 1994**) tant chez les plantes que chez les animaux (**Zoller *et al.*, 2018**). Les données disponibles se limitent à la voie d'exposition orale et indiquent que le glyphosate ingéré est éliminé principalement en tant que composé parent; seule une petite quantité peut être métabolisée en AMPA. Selon l'**USEPA (1993)**, il est métabolisé chez les animaux à un taux inférieur à 0.5% en AMPA également considéré comme métabolite majeur chez la plante (**INRS, 2019**). Cependant, **Anadón *et al.* (2009)** ont constaté un métabolisme de 6,49%. Ce chiffre a été obtenu lors d'une étude sur des rats Wistar mâles, où du glyphosate seul (pureté de 95%) est administré par gavage à 400 mg de glyphosate / kg et par voie intraveineuse, puis, à des intervalles réguliers, des échantillons de sang sont récupérés à fin de déterminer la concentration plasmatique du glyphosate ainsi que de son métabolite l'AMPA, par la méthode HPLC. Le glyphosate plasmatique a culminé à 5,16 heures après l'administration et mesuré 4,62 µg / ml; L'AMPA plasmatique a culminé à 2,42 heures après l'administration et mesuré 0,416 µg / ml. Sur la base des rapports entre l'aire sous la courbe (ASC) pour l'AMPA et l'ASC pour le glyphosate, il a été estimé que le métabolite représentait 6,49% de la concentration plasmatique du composé d'origine.

Il est excrété pratiquement sous forme inchangée, et seulement environ 1 % subit un métabolisme, par hydrolyse, produisant de l'acide aminométhylphosphonique (AMPA), le principal métabolite du glyphosate (**Chiarello *et al.*, 2019 ; FAO/WHO, 2016**).

Le processus de métabolisme du glyphosate dans l'organisme est influencé par un certain nombre d'enzymes nicotinamide adénosine dinucléotide phosphate hydrogéné (NADPH) oxydase, ubiquinone, cytochrome P450, nicotinamide adénosine dinucléotide hydrogène (NADH) (**Lock et Wilks, 2010**). Une oxydation répétée provoque la formation de radicaux libres tels que : l'anion superoxyde (O_2^-) et le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2), provoquant ainsi des dommages oxydatifs sur les graisses, les protéines et l'ADN (**Gawarammana et Buckley, 2010**).

Chez les chèvres en lactation et les poules pondeuses, une certaine métabolisation du glyphosate dans le foie en AMPA a été observée (**EFSA, 2015b**). Dans les études métaboliques sur les animaux de ferme et de laboratoire, aucune dégradation significative n'a été observée pour le glyphosate ou l'AMPA dans le foie, la graisse ou les muscles des porcs, des bovins et des poulets avant 24 à 26 mois, 13 mois pour les œufs et 16 mois pour le lait (**EFSA, 2015b**). **Myers *et al.* (2016)**, ont conclu que les études sur le métabolisme indiquent clairement une bioaccumulation dans les reins et le foie.

Des ratios élevés de glyphosate/AMPA ont été détectés dans le sérum sanguin d'un patient humain 8 heures (22,6 µg/mL de glyphosate pour 0,18 µg/mL d'AMPA) et 16 heures (4,4 µg/mL de glyphosate pour 0,03 µg/mL d'AMPA) après l'ingestion, comme ainsi que dans la quantité totale d'urine du patient. Cela indique que le métabolisme du glyphosate était minime (**Hori et al., 2003**).

Dans une étude non publiée résumée par l'**USEPA (1993)** et **Williams et al. (2000)**, après l'administration orale de glyphosate radiomarqué (pureté >99%) à des rats Sprague-Dawley à 10 mg / kg, le métabolite du glyphosate (AMPA) a été détecté dans l'urine (0,2 à 0,3% de la dose administrée) et dans les selles (0,2 à 0,4 % de la dose administrée). On pense que la formation d'AMPA s'est produite dans le tractus gastro-intestinal (éventuellement par la microflore) car l'AMPA n'a pas été détecté chez d'autres rats ayant reçu du glyphosate par injection intraveineuse. Après l'administration par gavage d'une dose unique de glyphosate radiomarqué (pureté > 99 %) à des rats Sprague-Dawley, l'air expiré représentait moins de 0,27 % de la radioactivité administrée 24 heures après l'administration, ce qui indique que le métabolisme du glyphosate s'est produit dans une légère mesure (**USEPA, 1993**).

En plus de son rôle potentiel dans le métabolisme du glyphosate, la microflore intestinale peut également être affectée par l'exposition au glyphosate et aux herbicides à base de glyphosate. Bien que la voie du shikimate soit absente chez les mammifères, la voie du shikimate dans les microbes intestinaux des animaux synthétise les acides aminés (**Aitbali et al., 2018 ; Nielsen et al., 2018**). Les rongeurs exposés par voie orale à des doses d'herbicides à base de glyphosate allant de 5 à 500 mg/kg/j ont montré une diminution significative du nombre de bactéries et des changements dans la composition de la communauté (**Aitbali et al., 2018 ; Lozano et al., 2018 ; Dechartres et al., 2019**).

Cependant, des échantillons fécaux de rats Sprague-Dawley exposés par voie orale à des doses de glyphosate ou de Glyphonova® (un GBH) ont révélé que même si des changements minimes dans la composition bactérienne étaient observés, l'exposition à la formulation de glyphosate semblait avoir un effet plus prononcé que l'exposition au glyphosate pur (**Nielsen et al., 2018**). La perte séquentielle du microbiote intestinale peut impliquer des changements neurologiques et comportementaux (**Aitbali et al., 2018 ; Lozano et al., 2018 ; Dechartres et al., 2019**) et une plus grande susceptibilité aux infections pourrait être associée à une perte de diversité du microbiome, notamment en cas de malnutrition (**Shehata et al., 2013 ; Nielsen et al., 2018**). **Ford et al. (2017)** ont administré du glyphosate à des souris mâles C57BL/6 par injection intrapéritonéale à raison de 200 mg/kg/jour pendant 7 jours. Le traitement au glyphosate à ce niveau de dose élevé a entraîné des niveaux mesurables d'AMPA (environ 4 % de la dose de glyphosate) et une augmentation d'environ 2 fois du glyoxylate hépatique

(une substance réactive produite de manière endogène). Étant donné que le glyoxylate est formé de manière endogène, l'augmentation du taux de glyoxylate dans le foie peut être le résultat de l'action du glyphosate sur les mécanismes responsables de la production endogène de glyoxylate.

2.4. Elimination

2.4.1. Exposition par voie orale

Roberts et al. (2010) ont estimé une demi-vie de 3 à 4 heures pour l'élimination du glyphosate du sang des patients ayant intentionnellement ingéré de grandes quantités de produits herbicides contenant du glyphosate. Dans d'autres cas de victimes d'empoisonnement, les taux plasmatiques de glyphosate ont chuté rapidement (dans les 2 à 3 jours) suivant le début de l'observation (par exemple (**Talbot et al., 1991**)). Le glyphosate a été détecté dans les selles et l'urine d'individus ayant ingéré intentionnellement ou accidentellement des quantités relativement importantes de glyphosate.

Les selles constituent la principale voie d'élimination du glyphosate chez les rats, et environ 60 à 70 % de la dose administrée et non absorbée est éliminée par cette voie pratiquement sous forme inchangée (**WHO, 1994 ; Roberts, 1998 ; Williams et al., 2000**) et de façon rapide et presque totale (**Williams et al., 2000**). Les 20 à 30 % restants sont rapidement éliminés par voie urinaire (**FAO/WHO, 2016 ; Van Eenennaam et Young, 2017**) principalement dans les 48 heures (**EFSA, 2015b**).

L'excrétion via la bile et les poumons est minime (**FAO/WHO, 2016**). On estime que la demi-vie du glyphosate est comprise entre 6 et 12 heures. La grande majorité du glyphosate et de ses métabolites sont excrétés après 48 heures, et après 7 jours, pratiquement tous ont été éliminés de l'organisme (**EFSA, 2016 ; FAO/WHO, 2016**).

L'élimination dans le lait est pratiquement négligeable, c'est ce qu'il a été démontré lors d'une étude sur des chèvres en lactation où l'ingestion d'une dose de 120 mg/kg de nourriture a mis en évidence de faibles quantités de glyphosate dans le lait (< 0,1 mg/kg de lait entier). Les échantillons prélevés sur des chèvres et des poules nourries au glyphosate contenaient le composé parent et l'AMPA, mais il n'y avait aucune preuve de la présence d'autres métabolites du glyphosate dans les tissus corporels, les œufs ou le lait (**USEPA, 1993**).

2.4.2. Exposition par voie aérienne

Dans une étude, les niveaux urinaires de glyphosate ont été évalués chez 48 agriculteurs-applicateurs avant l'application de produits contenant du glyphosate, immédiatement après l'application et pendant 3 jours par la suite (**Acquavella et al., 2004**). Le glyphosate urinaire était détectable chez 15 % (7/47) des agriculteurs avant l'application, chez 60 % (29/48) des

agriculteurs immédiatement après l'application, et chez seulement 27 % (13/48) des agriculteurs le jour suivant l'application.

2.4.3. Exposition par voie dermique

Aucune information n'a été trouvée concernant l'élimination ou l'excrétion suite à une exposition cutanée connue au glyphosate chez l'homme (ATSDR, 2020).

Cependant, dans une étude évaluant les niveaux de glyphosate urinaire chez 48 agriculteurs-applicateurs impliqués dans l'application de produits contenant du glyphosate, le glyphosate urinaire moyen était plus élevé chez les agriculteurs (14/48) qui n'utilisaient pas de gants en caoutchouc, ce qui indique qu'une certaine quantité de glyphosate avait été absorbé par la peau (Acquavella *et al.*, 2004). Des informations limitées sont disponibles pour les animaux de laboratoire. Wester *et al.* (1991) ont appliqué une formulation Roundup® marquée au ¹⁴C sur la peau abdominale de singes rhésus (*in vivo*) pour évaluer l'absorption cutanée du glyphosate. L'application de la substance d'essai pendant douze heures à des concentrations de 25 ou 270 µg/cm² a entraîné une récupération sur 7 jours de 0,8 et 2,2 % de la dose appliquée, respectivement, dans l'urine et de 3,6 et 0,7 %, respectivement, dans les selles.

2.4.4. Autres voies d'exposition

Des rats Sprague-Dawley mâles et femelles ont reçu du ¹⁴C-glyphosate par injection intrapéritonéale à raison de 1 150 mg/kg (USEPA, 1993). En supposant une cinétique de premier ordre, la demi-vie d'élimination de la moelle osseuse a été estimée à 7,6 et 4,2 heures respectivement pour les mâles et les femelles. La demi-vie d'élimination de la radioactivité du plasma était d'environ 1 heure pour les deux sexes. Ces résultats indiquent que le glyphosate atteignant le sang a été rapidement éliminé et que la petite fraction atteignant la moelle osseuse a été rapidement éliminée. Anadón *et al.* (2009) ont signalé une demi-durée de 9,99 heures pour l'élimination du glyphosate du sang de rats Wistar mâles ayant reçu du glyphosate (pureté à 95 %) par injection intraveineuse à raison de 100 mg/kg.

A noter que :

Les différentes espèces investiguées (rat, lapin, chèvre et poule pondeuse) présentaient toutes un profil toxicocinétique semblable. L'administration d'une dose faible (10 mg/kg), forte (1000 mg/kg), ou de doses répétées de glyphosate per os n'influence non plus ce profil (INRS, 2019). On conclut donc que ce schéma toxicocinétique et métabolique est indépendant du sexe, de la dose ou de l'administration répétée.

Une mauvaise absorption et une élimination rapide du glyphosate sont les raisons généralement avancées pour supposer qu'une exposition normale au glyphosate est peu susceptible d'entraîner des effets systémiques (Williams *et al.*, 2000).

L'exposition au glyphosate peut être mesurée dans le sang ou l'urine par chromatographie en phase gazeuse et chromatographie liquide haute performance (**Mahendrakar *et al.*, 2014**).

Les informations concernant la toxicocinétique du glyphosate chez l'homme sont limitées ce qui constitue une lacune remarquable en matière de données.

Jusqu'à présent, il n'existe pas de données sur la cinétique de cette molécule chez l'homme (**INRS, 2019**), d'où la nécessité de renforcer la base de données bibliographique existante.

3. Toxicité du glyphosate

3.1. Toxicité aiguë

Le glyphosate peut provoquer un large éventail de manifestations cliniques chez l'être humain et l'animal (**Mahendrakar et al., 2014**). Une intoxication grave due à l'ingestion de cet herbicide entraîne la mort très rapidement ou n'est retardée que de quelques semaines. Les principaux organes cibles de l'intoxication au glyphosate sont les yeux, la peau, le système respiratoire, le foie, le cœur, les reins, le tractus gastro-intestinal et les poumons (**Akhmad et al., 2020**).

L'intoxication aiguë au glyphosate par voie orale se caractérise par une faiblesse, des nausées, des maux de tête (**Akhmad et al., 2020**), une irritation des muqueuses, des douleurs abdominales, des vomissements, de la diarrhée (**Choudhary et al., 2023**), des difficultés à avaler et des hémorragies gastro-intestinales (**Mahendrakar et al., 2014**).

Les cas graves développent une hypotension et un arrêt rénal et, dans les cas mortels, des arythmies cardiaques, une acidose métabolique, un œdème pulmonaire et un choc ont été des événements terminaux (**Choudhary et al., 2023**). C'est ce que confirme les rapports de cas sur des individus ayant ingéré intentionnellement des produits à base de glyphosate (**Chen et al., 2009 ; Kim et al., 2014 ; Moon et al., 2018 ; Talbot et al., 1991**).

Des irritations des yeux et de la peau ont été occasionnellement signalées suite à une exposition cutanée. L'inhalation du brouillard de pulvérisation peut provoquer une gêne buccale/nasale, des picotements et une irritation de la gorge (**Mahendrakar et al., 2014**).

Les patients développant une lésion rénale aiguë, une hyperkaliémie, un œdème pulmonaire et une acidose métabolique (**Lee et al., 2008**) ainsi que les personnes âgées (**Cho et al., 2019**) sont plus susceptibles de mourir.

En revanche, il est difficile d'identifier l'agent exact responsable de la toxicité aiguë, mais la plupart des études expérimentales ont conclu que la toxicité due au surfactant est supérieure à celle du glyphosate (**Williams et al., 2000**).

La dose journalière admissible (DJA) d'une combinaison de glyphosate et de certains métabolites (AMPA) pour l'homme est de 1,0 mg/kg (**FAO, 2004 ; FAO, 2011**). La dose létale 50 est plus de 4g/ kg (DL50 > 4 g/kg) (**Hokanson et al., 2007 ; Thongprakaisang et al., 2013**).

Concernant la dose sans effet nocif observable (NOAEL) pour la toxicité systémique chez les rats est de 362 mg/kg/jour pour les mâles et de 457 mg/kg/jour pour les femelles. Et pour la dose minimale pour un effet nocif observable (LOAEL) était de 940 et 1 183 mg/kg/jour pour les mâles et les femelles, respectivement (**Gros et Ruecker, 1990**).

3.2. Toxicité chronique

Comme vu précédemment, le mode d'action du glyphosate réside dans le blocage de la voie de l'acide shikimique, essentiellement présente chez les végétaux et les bactéries, ce qui fait une moindre toxicité chez l'homme et l'animal en raison de l'absence de cette voie métabolique au sein de leurs organismes. Pourtant, l'exposition au glyphosate pendant une longue période pourrait quand même affecter le système endocrinien, la reproduction, l'état oxydatif, le microbiote intestinal, le système nerveux et induire le cancer.

La toxicité des GBHs est pour l'instant attribuée aux tensioactifs et adjuvants ajoutés lors des préparations commerciales (Tsui et Chu, 2003 ; Mesnage *et al.*, 2013 ; Johansson *et al.*, 2018). Pourtant, plusieurs autres études ont prouvé que le glyphosate lui-même a des effets toxiques plus forts par rapport aux GBHs (Lopes *et al.*, 2014 ; Uren Webster *et al.*, 2014 ; Gonçalves *et al.*, 2018 ; Parvez *et al.*, 2018).

3.2.1. Effet reprotoxique et perturbateur endocrinien

Il a été démontré que l'exposition postnatale aux GBHs augmente la sensibilité de l'utérus du rat à l'œstradiol (E2) et induit des modifications histomorphologiques et moléculaires dans l'utérus du rat mises en évidence par le développement d'une hyperplasie utérine, une augmentation de la prolifération cellulaire induite par E2, l'induction des gènes des récepteurs d'œstrogènes 1 et 2 (ESR1 ; ESR2) et une dérégulation de la voie de signalisation Wnt/ β -caténine probablement associée dans l'induction des tumeurs bénignes et/ou malignes des tissus reproducteurs femelles (Schimpf *et al.*, 2018).

Des études antérieures chez des rats mâles exposés aux GBHs aient décrit des altérations des taux sériques et du métabolisme de testostérone chez les mâles et les femelles (Dallegrave *et al.*, 2007 ; Romano *et al.*, 2010 ; Romano *et al.*, 2012 ; Manservisi *et al.*, 2019 ; Rodríguez *et al.*, 2021), de la morphologie, de la fonction (Romano *et al.*, 2010 ; Romano *et al.*, 2012) et du poids des testicules ce qui indique que le glyphosate peut altérer considérablement la spermatogenèse, car le poids des testicules est un indicateur très fiable du fonctionnement normal du système reproducteur masculin (Pham *et al.*, 2019). Ainsi qu'une altération du développement des glandes mammaires (Cassault-Meyer *et al.*, 2014 ; Dai *et al.*, 2016 ; Altamirano *et al.*, 2018).

D'autres travaux ont mentionnés une augmentation statistiquement significative des distances ano-génitales chez les deux sexes (Manservisi *et al.*, 2019), une diminution de la quantité et de la qualité du sperme et une augmentation des problèmes de reproduction masculine tels que l'hypospadias et la cryptorchidie (Carlsen *et al.*, 1992 ; Auger *et al.*, 1995 ; Serrano *et al.*, 2013 ; Levine *et al.*, 2017), une affectation des paramètres de spermatozoïdes ce qui pourrait réduire la fertilité masculine (Dallegrave *et al.*, 2007 ;

Romano et al., 2012) et confirmer d'une part l'effet néfaste du glyphosate sur la différenciation et la maturation des cellules souches germinales (**Pham et al., 2019**) et d'autre parts l'effet de perturbation endocrinienne des GBHs (**Gomez et al., 2019 ; Pham et al., 2019**).

Des tests in vivo et in vitro, menés sur des crabes femelles exposés au glyphosate pur et formulé (Roundup Ultramax ®), ont rapporté une incidence significative de réabsorption ovocytaire dans l'ovaire, ainsi qu'une diminution de la teneur en protéines vitellogéniques, une augmentation anormale de la taille des ovocytes immatures (prévitellogènes). Ces résultats suggèrent que le glyphosate pourrait altérer probablement la sécrétion et/ou le mécanisme transductionnel d'une ou plusieurs hormones contrôlant la croissance ovarienne (**Rodríguez et al., 2021**).

Pham et al. (2019) démontrent que les effets reprotoxiques du glyphosate à court terme sont plus toxiques par rapport aux GBHs mais ils sont réversibles après la fin de l'exposition.

En prenant toutes les données ensemble, nous proposons le mécanisme possible de prolifération cellulaire induite par le glyphosate via la signalisation des récepteurs d'œstrogène (**Figure 3**). Le glyphosate peut se lier au récepteur alpha des œstrogènes (ER α), suivi d'une étape d'activation qui commence par la phosphorylation de ER α et l'activation d'autres protéines de signalisation par phosphorylation ou par d'autres mécanismes. Les protéines de signalisation impliquées dans ce mécanisme comprennent les ERK (kinases régulées par les signaux extracellulaires), la PI3K (p85) (Phosphoinositide 3-kinases, sous unité p85), la cycline D1 et la cycline A. Les résultats de l'activation de la signalisation des œstrogènes peuvent induire l'expression génique et protéique d'autres protéines, notamment ER α , le récepteur-2 au facteur de croissance endothéliale vasculaire (VEGFR2) et les PCNA (proliferating cell nuclear antigen). Il a été démontré que les récepteurs d'œstrogènes interviennent dans la croissance et l'agressivité de plusieurs cancers, tels que le cancer du sein et le cholangiocarcinome. Ainsi, tout produit chimique capable de moduler les activités des récepteurs d'œstrogènes pourrait contribuer en tant que facteur de risque, d'étiologie et de progression des cancers (**Sritana et al., 2018**).

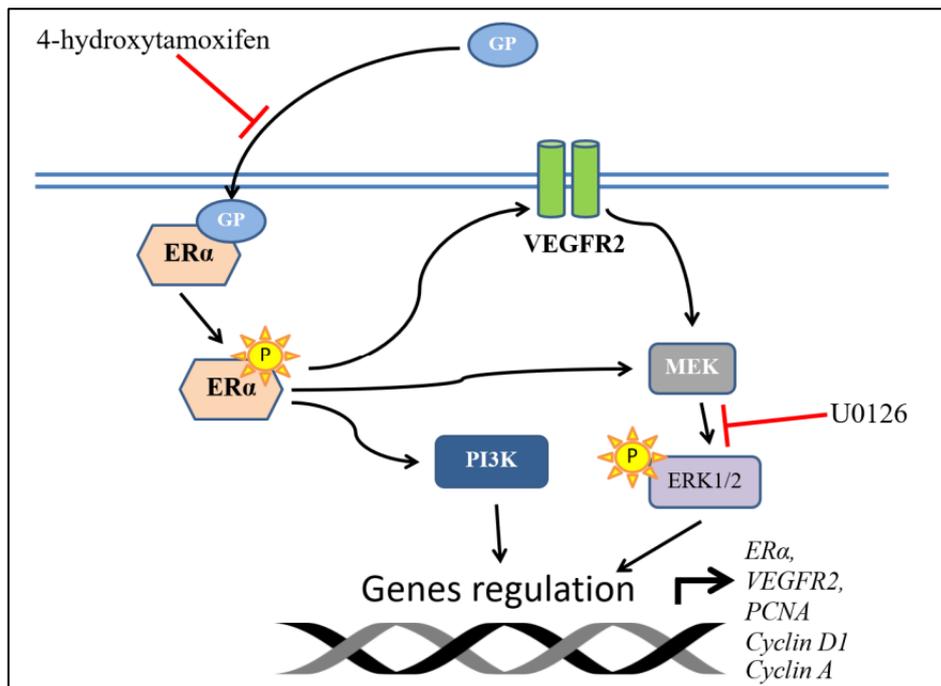


Figure 3 : Le mode d'action proposé du glyphosate en tant que perturbateur endocrinien.

(Sritana *et al.*, 2018)

3.2.2. Effet sur le microbiote intestinal

Le glyphosate altère sévèrement l'équilibre du microbiote intestinal et il a montré une multitude d'effets selon les micro-organismes testés (Bonnet *et al.*, 2007 ; Clair *et al.*, 2012 ; Shehata *et al.*, 2012).

A des doses très minime (0,075 à 0,30 mg/ml), le glyphosate a pu inhiber *Enterococcus faecalis*, *Bacillus badius* et *Bifidobacter adolescentis in vitro*, c'est ce qui nous a mené à suggérer que de telles concentrations pourraient perturber directement ou indirectement la communauté bactérienne intestinale normale (Shehata *et al.*, 2013). Plusieurs travaux ont mentionné que le glyphosate possède une grande capacité à complexer plusieurs nutriments divalents cationiques tels que le calcium, le magnésium, le manganèse et le fer (Motekaitis et Martell, 1985 ; Barja *et al.*, 2001 ; Cerdeira et Duke, 2006 ; Lancaster *et al.*, 2010). Ces nutriments cationiques se lient facilement à la molécule de glyphosate via les groupes carboxyle et phosphonate formant des complexes peu solubles ou très stables. Le maintien de l'homéostasie intracellulaire des ions métalliques est crucial pour la survie de ces bactéries, en particulier, le zinc, le manganèse et le cuivre car ils sont cofacteurs de nombreuses enzymes, impliqués dans la défense contre le stress oxydatif et jouent un rôle dans le système immunitaire de l'hôte mais aussi des bactéries (Shehata *et al.*, 2013).

Par conséquent, priver ces organismes bénéfiques de ces nutriments, ça les expose au danger de mort.

Une étude menée sur des poules a aperçu une très grande résistance pour le glyphosate par les bactéries pathogènes comme : *Salmonella Enteritidis*, *Salmonella Typhimurium*, *Salmonella Gallinarum*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* (Priestman *et al.*, 2005), *Clostridium botulinum* ainsi que les Campylobacters (valeur de Concentration minimale inhibitrice ou CMI = 5 mg/ml). Tandis que les bifidobactéries, tels que les entérocoques et les *Lactobacillus delbrueckii subsp. Bulgaricus* (Clair *et al.*, 2012) considérées comme des micro-organismes bénéfiques et censées créer des conditions défavorables à la croissance d'agents pathogènes (Isolauri *et al.*, 2001) se sont révélées très sensibles au glyphosate (valeur CMI = 0,15 mg/ml) qui a montré une capacité à inhiber directement leur croissance, en bloquant l'expression de certaines protéines et la production d'acides aminés essentiels (Shehata *et al.*, 2013).

Etant donné que les Campylobacters, les Salmonella et les *C. botulinum* sont une cause très importante de maladies humaines d'origine alimentaire (Houf et Stephan, 2007 ; EFSA, 2009) tels que la gastro-entérite bactérienne observée chez l'homme (Lancaster *et al.*, 2010) ainsi que le botulisme chronique chez les animaux de ferme. On peut donc conclure que le glyphosate agit d'une façon indirecte sur la santé humaine et animale et ce en réduisant les bifidobactéries capables d'inhiber la croissance des bactéries pathogènes lesquelles réussissent à développer une résistance au glyphosate ce qui peut leur donner la possibilité d'affecter la santé de l'hôte (Shehata *et al.*, 2013).

En conclusion, le glyphosate a montré des différences de sensibilité entre les pathogènes potentiels et le microbiote bénéfique chez différents organismes. Une réduction des espèces bactériennes bénéfiques dans le microbiote par l'ingestion d'aliments contaminés au glyphosate pourrait perturber la communauté bactérienne intestinale normale. Des recherches sur la répartition du glyphosate et de ses métabolites dans l'alimentation des volailles, leur cinétique et leur effet modulateur sur le microbiote intestinal sont en cours pour envisager avec précision les différents mécanismes selon lesquels le glyphosate peut affecter la croissance des bactéries du microbiote intestinal (Shehata *et al.*, 2013).

3.2.3. Toxicité mitochondriale.

De nombreuses études indiquent que le glyphosate provoque un stress oxydatif (Astiz *et al.*, 2009 ; Lopes *et al.*, 2018 ; Pereira *et al.*, 2018 ; Bailey *et al.*, 2018). Des biomarqueurs du stress oxydatif ont été signalés dans un certain nombre de tissus chez le rat et la souris, notamment le foie, la peau, les reins, le cerveau et le plasma. Dans une étude portant sur des rats Wistar exposés au glyphosate, une augmentation de la peroxydation lipidique a été détectée dans tous les tissus étudiés et des espèces d'azote réactif dans le cerveau et le plasma (Astiz *et al.*, 2009).

Outre son site d'action spécifique (l'inhibition de la voie du shikimate), le glyphosate peut agir comme protonophore augmentant la perméabilité de la membrane mitochondriale aux protons et au calcium (Ca^{2+}) (**Olorunsogo, 1990**), ainsi qu'interférer avec l'activité mitochondriale en altérant le flux normal d'électrons dans la chaîne de transport d'électrons (CTE) (**Harayashiki et al., 2013 ; Lopes et al., 2014**) déclenchant ainsi la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) (essentiellement du peroxyde d'hydrogène H_2O_2) (**Gomes et Juneau, 2016a**) ce qui entraîne un stress oxydatif chez les organismes non ciblés (**Liz et al., 2013 ; Bailey et al., 2018 ; Lopes et al., 2017 ; Sánchez et al., 2017**) mais aussi chez les êtres ciblés c'est-à-dire les plantes (**Sergiev et al., 2006 ; Ahsan et al., 2008 ; Gomes et al., 2014 ; Gomes et al., 2016b**).

Ces effets sont étroitement liés aux altérations constatées au niveau du potentiel de la membrane mitochondriale (**Harayashiki et al., 2013 ; Lopes et al., 2014**) dû à une inhibition de certaines enzymes du complexe de la chaîne de transport d'électrons (**Peixoto, 2005**), à l'activation de la cascade des caspases (**Chaufan et al., 2014**) ou l'augmentation du calcium intracellulaire, qui peut libérer le cytochrome c et activer la voie apoptotique.

En plus, le glyphosate peut induire une peroxydation lipidique (**Astiz et al., 2009 ; El-Shenawy, 2009**) et affecter l'homéostasie oxydation-antioxydation (**Shimada et al., 1998 ; Yang et Sun, 1998**). D'ailleurs, une diminution des niveaux de glutathion (GSH) a été signalé par **Hermes-Lima et Storey (1993)** et ont émis l'hypothèse que cette réduction pourrait être due à une inhibition de la glutathion S-transférase (GST) par les produits du stress oxydatif, tels que le peroxyde d'hydrogène.

Pour étudier le site spécifique de formation de ROS induite par le glyphosate dans les mitochondries, **Gomes et Juneau (2016a)** ont utilisé des inhibiteurs spécifiques des activités du complexe I (roténone), du complexe III (myxothiazol et antimycine A) et du complexe IV (Le cyanure de potassium (KCN)) de la chaîne respiratoire.

Ils ont observé des diminutions des concentrations de H_2O_2 dans les plantes exposées au glyphosate et celles traitées avec les inhibiteurs mitochondriaux ce qui confirme que la CTE mitochondriale est un site cible pour l'action du glyphosate. Plus précisément, le site cible de l'herbicide est très probablement le complexe III, puisque le glyphosate a affecté les activités des complexes III (52,9 %) plus fortement que celles des complexes IV (45,6 %) et I (26,4 %).

Dans la membrane mitochondriale interne, les électrons sont transportés par des ubiquinones. L'ubiquinol (QH_2), qui est la forme réduite, est formé par la réduction d'ubiquinone oxydée (Q) lors du transport d'électrons mitochondriaux par les déshydrogénases des complexes I et II. L'ubiquinol est ensuite oxydée dans le complexe III où le pompage des

protons se réalise par le cycle Q : QH₂ est oxydé au site de quinoloxydation (Q_o) de ce complexe, tandis que Q est réduit au site de réduction du quinol (Q_i). (**Chaufan et al., 2014**)

Les deux électrons d'ubiquinol (**Figure 4**) empruntent alors deux chemins divergents : l'un étant transféré vers le cytochrome mobile c via une chaîne à haut potentiel constituée du centre fer-soufre de Rieske et du cytochrome c₁, laissant une semiquinone instable (SQ) au site Q_o; le deuxième électron atteint le site Q_i via deux cytochromes de type b (b_L et b_H) et est transféré à une molécule Q dans Q_i pour former une semiquinone stable (SQ). Un deuxième cycle d'oxydation du QH₂ dans Q_o est nécessaire pour réduire complètement la semiquinone instable dans Q_i dans une nouvelle molécule QH₂ (**Mazat et al., 2020**).

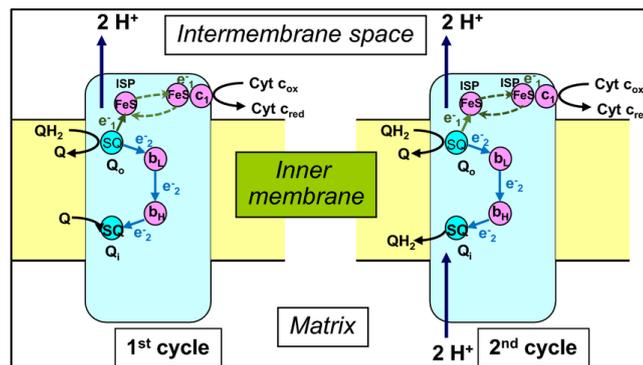


Figure 4 : Le cycle Q du complexe III de la CTE mitochondriale impliqué dans la régénération d'ubiquinones. (**Mazat et al., 2020**)

Le glyphosate agit apparemment un peu comme l'antimycine A qui inhibe l'activité du complexe III, tout en bloquant le site Q_i du complexe (**Figure 5**), ce qui conduit à l'accumulation de semiquinone instable (SQ) au site Q_o et augmente sa réaction secondaire avec l'oxygène, induisant la formation de l'anion superoxyde lequel sera rapidement dismuté en peroxyde d'hydrogène (**Gomes et Juneau, 2016a**).

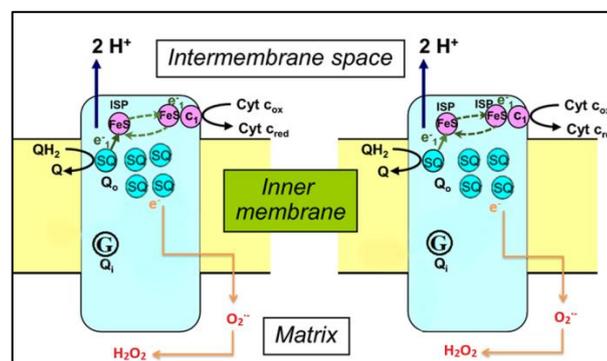


Figure 5: Cycle Q et génération de ROS dans le complexe III induite par le glyphosate.

Il est bien connu que des concentrations élevées de ROS provoquent des dommages irréversibles aux structures mitochondriales, telles que les lipides membranaires, les protéines et l'ADN, entraînant un dysfonctionnement des mitochondries et une altération de leurs activités (**Kowaltowski et Vercesi, 1999**) induisant une cytotoxicité (**Yanjie et al., 2017**) qui

amène la cellule à l'apoptose et la nécrose (**Gasnier *et al.*, 2009 ; Mesnage *et al.*, 2013 ; Kim *et al.*, 2014**).

3.2.4. Effet neurotoxique

Étant donné que le glyphosate a une structure semblable à celle des acides aminés, l'affinité de cet herbicide pour les transporteurs d'acides aminés suggère que des toxicités supplémentaires pourraient être présentées dans les organes exprimant une activité élevée de transporteurs d'acides aminés (**Xu *et al.*, 2016**), comme le cerveau. En effet, la détection du glyphosate dans le cerveau (**Menkes *et al.*, 1991**) et dans le liquide céphalo-rachidien (**Sato *et al.*, 2011**) après exposition humaine aux GBHs indique que cet herbicide est capable de traverser la barrière hémato-encéphalique.

La neurotoxicité induite par les GBHs après une exposition subchronique implique un phénomène d'excitotoxicité du glutamate, une mauvaise régulation de la transmission cholinergique, des dommages oxydatifs ainsi qu'un dysfonctionnement des astrocytes. De tels événements aboutissent à un comportement de type dépressif et à une anxiété (**Aitbali *et al.*, 2017 ; Cattani *et al.*, 2017 ; Aitbali *et al.*, 2018**).

Certains des mécanismes sous-jacents à la neurotoxicité induite par les GBHs ont été proposés pour expliquer ce comportement. Ils impliquent l'interaction du glyphosate avec les récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate), l'inhibition de l'acétylcholinestérase, la libération de la protéine S100B (**Cattani *et al.*, 2017**) et la perturbation du microbiote intestinal (**Aitbali *et al.*, 2018**).

Considérant que le glyphosate est l'herbicide le plus utilisé, nous avons suggéré que le comportement dépressif induit par une exposition prolongée à cet herbicide, pourrait être impliqué, au moins en partie, dans le risque élevé de suicide observé chez les agriculteurs (**Parrón *et al.*, 2011 ; Freire et Koifman, 2013 ; Tiesman *et al.*, 2015 ; Bossard *et al.*, 2016**).

3.2.4.1. L'excitotoxicité du glutamate

L'excitotoxicité du glutamate est l'un des mécanismes les plus importants connus de mort cellulaire dans les maladies neurologiques et consiste en une augmentation des concentrations intracellulaires de calcium due à la suractivation du récepteur du glutamate NMDA (N-Méthyl-D-aspartate) (**Cattani *et al.*, 2014**), ce qui conduit à une stimulation incontrôlable des enzymes protéolytiques, à une lipoperoxydation et à la génération de ROS par les mitochondries, aboutissant à la mort cellulaire programmée (**Bacon *et al.*, 1985 ; Arundine et Tymianski, 2003 ; Fan et Raymond, 2007 ; Wang et Michaelis, 2010**).

Les récepteurs NMDA sont des canaux cationiques hétéromères non sélectifs qui nécessitent la liaison de la glycine et du glutamate pour le déclenchement. Compte tenu de la

similitude structurelle du glyphosate avec le glutamate et la glycine, et des résultats de simulation de dynamique moléculaire qui ont démontré que le glyphosate peut se lier aux cavités de glutamate et de glycine des récepteurs NMDA (bien que l'affinité est plus importante pour la cavité glutamate), il paraît donc que l'excitotoxicité du glutamate induite par le glyphosate pourrait également être expliquée par son interaction/liaison aux récepteurs du glutamate NMDA (**Cattani et al., 2017**).

Nous pouvons conclure que le glyphosate pourrait interagir avec les récepteurs NMDA (**Figure 6**) et que cet événement augmenterait le flux ionique du Ca^{2+} dans les cellules, déclenchant un dysfonctionnement mitochondrial et des dommages oxydatifs pour les cellules du système nerveux contribuant ainsi au développement du profil dépressif (**Cattani et al., 2017**).

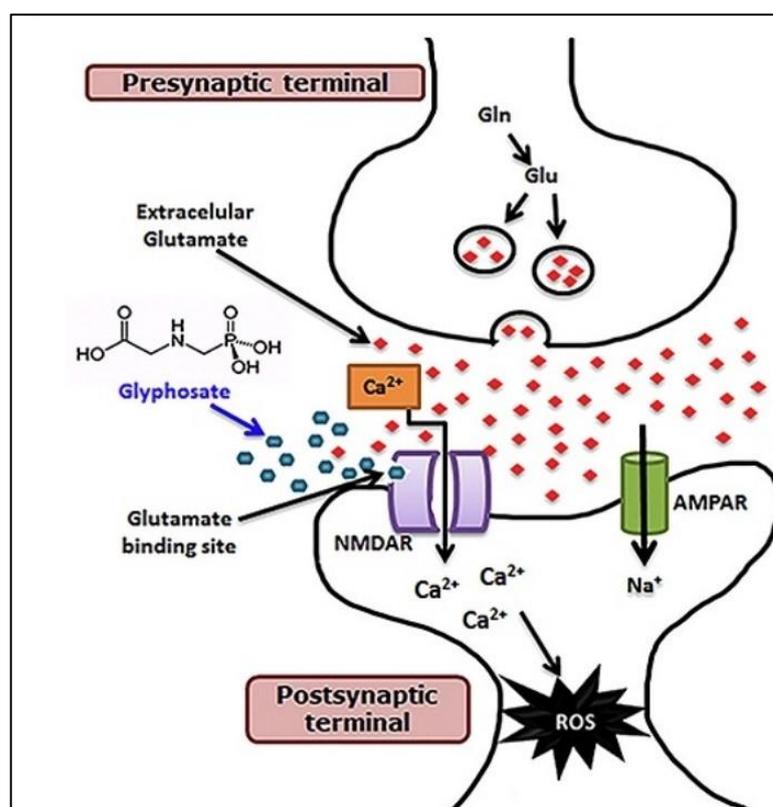


Figure 6: Induction d'une excitotoxicité du glutamate par le glyphosate. (**Cattani et al., 2017**)

3.2.4.2. La mauvaise régulation de la transmission cholinergique

Cattani et al. (2017) ont constaté que l'activité de l'acétylcholinestérase dans l'hippocampe des rats de l'expérience après une exposition à un GBH a été diminuée. Un effet inhibiteur significatif sur l'activité de cette enzyme a également été signalé par **Menéndez-Helman et al. (2012)** qui ont proposé l'acétylcholinestérase comme biomarqueur de la neurotoxicité induite par le glyphosate chez le poisson.

L'acétylcholinestérase favorise la dégradation de l'acétylcholine au niveau des jonctions neuromusculaires, ce processus est essentiel au fonctionnement normal du cerveau et des muscles (**Cattani et al., 2017**).

L'inhibition enzymatique de la cholinestérase induite par le GBH conduit à une accumulation d'acétylcholine dans la fente synaptique, ce qui peut provoquer une excitation prolongée des neurones postsynaptiques provoquant des dommages excitotoxiques et une dégénérescence cholinergique (**Zaganas et al., 2013**).

La génération de ROS résultant d'une suractivation du système cholinergique pourrait conduire à une oxydation délétère ultérieure de nombreuses biomolécules cellulaires importantes, ce qui peut contribuer au comportement de dépression observé chez les individus exposé au glyphosate (**Cattani et al., 2017**).

3.2.4.3. Le dysfonctionnement des astrocytes

Un dysfonctionnement des astrocytes a été signalé dans l'hippocampe après une exposition subchronique aux GBHs, en se basant sur la modification des taux sériques de la protéine S100B considérée comme un biomarqueur périphérique du dysfonctionnement des astrocytes (**Cattani et al., 2017**) puisque ces cellules constituent le principal compartiment contenant la S100B dans le système nerveux central (**Donato et al., 2013**). Cette protéine peut exercer des effets trophiques ou toxiques, selon sa concentration (**Rothermundt et al., 2003**).

À des concentrations nanomolaires, la S100B agit comme un facteur neurotrophique qui favorise la croissance et la survie neuronales dans le système nerveux en développement ou blessé. À l'inverse, aux niveaux micromolaires, on pense que la S100B stimule l'expression des cytokines inflammatoires responsables de la mort cellulaire. Ainsi, des niveaux accrus de cette protéine, sont considérés comme un marqueur de lésions du système nerveux. De ce fait, la S100B peut servir pour prédire les complications neurologiques chez les patients présentant une intoxication au glyphosate (**Lee et al., 2017**).

3.2.4.4. La perturbation du microbiote intestinal

Une autre explication possible de l'effet des GBHs sur l'homéostasie du système nerveux et la survenue de dépression et d'anxiété est le principal potentiel des bactéries intestinales à interagir avec le système nerveux de l'hôte par l'intermédiaire des neurotransmetteurs ou de leurs précurseurs métaboliques (**Sampson et Mazmanian, 2015**) tels que l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) et le tryptophane. Le tryptophane est un précurseur central de la sérotonine ou 5-hydroxytryptamine (5-HT), un neurotransmetteur important impliqué dans de multiples processus physiologiques, tels que les fonctions psychoaffectives (**Fukumoto et al., 2003**).

Des études antérieures ont montré que le microbiote intestinal participe à la modulation du renouvellement de la 5-HT (**Yano *et al.*, 2015**). En effet, le tryptophane est généré par le microbiote intestinal et peut ensuite traverser la barrière hémato-encéphalique pour être converti en 5-HT (**O'Mahony *et al.*, 2009**).

À la lumière de ces dernières découvertes, une étude a rapporté que le glyphosate supprime l'acide 5-énolpyruvyl shikimique-3-phosphate synthase, l'étape limitante dans la synthèse des acides aminés aromatiques, du tryptophane, de la tyrosine et de la phénylalanine, dans la voie shikimate des bactéries (**Samsel et Seneff, 2013**). Ce mode d'action, étant unique au glyphosate parmi tous les herbicides émergents, fait des humains, ne possédant pas cette voie, dépendants des aliments ingérés et des microbes intestinaux pour fournir ces nutriments essentiels (**Aitbali *et al.*, 2018**).

Il a été démontré que le glyphosate, breveté comme antimicrobien (**Chaturvedi *et al.*, 2021**), perturbe les bactéries intestinales chez les animaux, tuant préférentiellement les formes bénéfiques et provoquant une prolifération d'agents pathogènes (**Shehata *et al.*, 2013**).

Néanmoins, il est important de souligner qu'un large éventail de molécules cruciales dotées de fonctions neuroactives sont produites par les microbes (**Cryan et Dinan, 2012**). En effet, plusieurs neurotransmetteurs comme le GABA, la sérotonine, les catécholamines et l'acétylcholine sont produits par les bactéries (**Cenit *et al.*, 2017**).

Collectivement, ces données suggèrent que la perturbation du microbiote intestinal, induite par les GBHs, pourrait perturber le métabolisme normal des neurotransmetteurs ou des précurseurs périphériques associés dans l'intestin, ce qui pourrait interférer davantage avec les interactions normales intestin-cerveau et causer l'anxiété et la dépression (**Aitbali *et al.*, 2018 ; Aitbali *et al.*, 2017**).

Enfin, pour clarifier tous les mécanismes impliqués dans la neurotoxicité induite par les GBHs, des études supplémentaires couvrant d'autres systèmes de neurotransmetteurs sont nécessaires.

3.2.5. Cancérogénicité

Ces dernières années, plusieurs agences gouvernementales ainsi que des agences internationales ont réalisé une évaluation de la cancérogénicité du glyphosate. Cependant, cette évaluation ne rencontre pas le consensus de la communauté scientifique et il existe aujourd'hui une énorme controverse concernant le statut cancérigène du glyphosate (**Soares *et al.*, 2021**).

En 2015, le CIRC a classé le glyphosate dans le groupe 2A, c'est-à-dire cancérigène probable pour l'homme. Cette classification est basée sur des preuves insuffisantes de cancérogénicité chez l'homme (des études ont montré une association positive entre le

glyphosate et le lymphome non hodgkinien (LNH) (**Zhang *et al.*, 2019**) et sur des preuves satisfaisantes dans les études cliniques animales (**Guyton *et al.*, 2015 ; IARC, 2017 ; Knezevich et Hogan, 2019 ; Kumar, 2019**).

Cette conclusion du CIRC a été fortement contrariée par les agences gouvernementales et internationales (**EFSA, 2016 ; FAO/WHO, 2016 ; ECHA, 2021**) en raison de l'absence de preuves concrètes de cancérogénicité chez l'homme. Cependant, en 2019, l'Agence américaine d'enregistrement des substances toxiques et des maladies (ATSDR), dans un rapport sur la toxicité du glyphosate, a conclu, tout comme le CIRC, qu'il existe un risque potentiel de cancer associé à l'utilisation du glyphosate et des GBHs (**ATSDR, 2002 ; Vainio, 2020**).

Les conclusions sur la génotoxicité du glyphosate restent controversées dans le débat sur son potentiel cancérigène (**Benbrook, 2019**). Cet écart pourrait être attribué aux différences dans la littérature analysée (publiée par rapport à non publiée), le type d'exposition (glyphosate par rapport aux GBHs) et l'ampleur de l'exposition (faibles expositions quotidiennes par rapport aux groupes d'expositions plus élevées) (**Benbrook, 2019**).

Bien que les mécanismes sous-jacents restent inconnus, des études mécanistiques sur l'immunosuppression/inflammation induite par le glyphosate, les altérations génétiques, les perturbations endocriniennes et le stress oxydatif suggèrent des liens plausibles entre l'exposition aux GBHs et le développement du LNH (**Kato *et al.*, 2002 ; Costas *et al.*, 2015**).

3.2.5.1. Immunosuppression/inflammation

Le système immunitaire est profondément régulé par le microbiote, directement ou indirectement par l'effet des cellules barrières (**Rescigno, 2014**). D'ailleurs, 70 % des cellules immunitaires sont situées dans l'intestin (**INSERM, 2016**).

Etant donné que le facteur le plus puissant connu pour augmenter le risque de LNH est l'état d'immunosuppression congénital et acquis (**Evens et Blum, 2015**). Plusieurs études suggèrent que le glyphosate altère le microbiome intestinal (**Aitbali *et al.*, 2018 ; Mao *et al.*, 2018**) et la production de cytokines : IFN- γ (Interféron gamma) et IL-2 (Interleukine-2) (**Nakashima *et al.*, 2002**). De tels changements pourraient avoir un impact sur le système immunitaire, favoriser l'inflammation chronique et contribuer à la susceptibilité aux agents pathogènes envahisseurs et/ou aux composés oncogènes (**INSERM, 2016**).

Il existe deux mécanismes selon lesquels la dysbiose pourrait déclencher ou favoriser la progression d'un cancer (**INSERM, 2016**).

1. Le premier est lié à la présence d'agents pathogènes susceptibles de provoquer le cancer

- Certaines tumeurs sont liées à la présence de micro-organismes précis : où un pathogène cancérigène envahisseur arrivera à induire des lésions dans l'ADN augmentant ainsi le

risque de survenue du cancer, comme c'est le cas avec *Helicobacter pylori*, une bactérie pathogène souvent associée avec le cancer gastrique qui constitue en fait un lymphome non hodgkinien.

La relation entre la présence de *Helicobacter pylori* au niveau de la lumière gastrique et la survenue d'un lymphome gastrique via l'activation aberrante de la β -caténine est démontrée dans la figure ci-dessous (**Figure 7**).

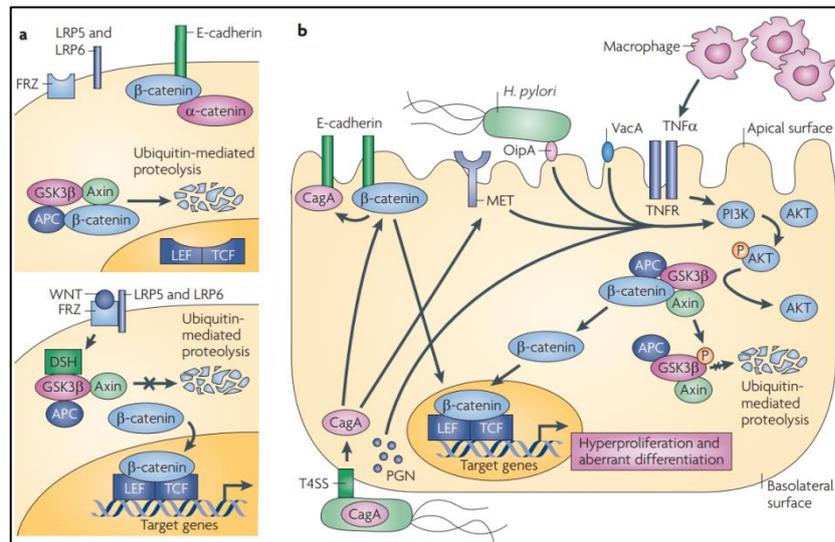


Figure 7 : L'activation aberrante de la β -caténine par *Helicobacter pylori* et prolifération des cellules de la muqueuse gastrique. (**Polk et Peek, 2010**)

La β -caténine est une protéine omniprésente et a des fonctions distinctes dans les cellules. Liée à la membrane, elle représente un composant des jonctions adhérentes qui relie les récepteurs de la cadhérine au cytosquelette d'actine et, dans les cellules épithéliales non transformées, elle est principalement localisée dans les complexes β -caténine – E-cadhérine.

La β -caténine cytoplasmique est un composant en aval de la voie Wnt ; en l'absence de Wnt (**Figure 7. a. panneau supérieur**), la β -caténine cytosolique reste liée au sein d'un complexe inhibiteur multiprotéique composé de: la glycogène synthase kinase-3 β (GSK3 β), de la protéine suppresseur de tumeur de la polypose adénomateuse coli (APC) et de l'axine (**Tolwinski et Wieschaus, 2004**). Dans des conditions non stimulées, la β -caténine est phosphorylée de manière constitutive (P) par GSK3 β , ubiquitylée et dégradée (**Tolwinski et Wieschaus, 2004**) pour maintenir de faibles niveaux d'équilibre de β -caténine libre soit dans le cytosol, soit dans le noyau.

La liaison du Wnt à son récepteur (**Figure 7. a. panneau inférieur**), Frizzled (FRZ), active la phosphoprotéine Dishevelled (DSH) et les corécepteurs de Wnt, la protéine 5/6 liée au récepteur des lipoprotéines (LRP5 et LRP6), qui interagissent ensuite avec l'axine et d'autres membres du complexe inhibiteur, conduisant à l'inhibition de l'activité kinase de

GSK3 β (Tolwinski et Wieschaus, 2004). Ces événements inhibent la dégradation de la β -caténine, conduisant à son accumulation nucléaire et à la formation d'hétérodimères avec les facteurs de transcription LEF/TCF (T-cell factor/lymphoid enhancer factor) entraînant l'activation transcriptionnelle de gènes cibles qui influencent la carcinogenèse.

L'injection de CagA (Cytotoxin-associated gene A), via le récepteur membranaire T4SS (Type IV secretion system), entraîne la dispersion de la β -caténine des complexes β -caténine – E-cadhérine au niveau de la membrane cellulaire (**figure 7.b.**), permettant à la β -caténine de s'accumuler dans le cytosol et le noyau. CagA, en se liant au MET (Mesenchymal Epithelial Transition) ou à d'autres constituants de *H. pylori* tels que l'OipA (outer inflammatory protein A), le VacA (Vacuolating toxin) et le peptidoglycane (PGN), ainsi qu'au facteur de nécrose tumorale α (TNF α), produit par l'infiltration des macrophages, peut activer la Phosphoinositide 3-kinases (PI3K), conduisant à la phosphorylation et inactivation de GSK3 β .

Cela libère la β -caténine pour la déplacer vers le noyau et réguler positivement les gènes, conduisant à une prolifération accrue et à une différenciation aberrante des cellules de la muqueuse gastrique.

- D'autres tumeurs sont liées aux micro-organismes qui font partie de la flore normale du tube digestif (Citron *et al.*, 2007) mais la dysbiose intestinale peut parfois favoriser certaines espèces (tels que : *Fusobacterium nucleatum*) capables de stimuler anormalement des voies cellulaires carcinogènes, comme celle de la β -caténine, intimement liées aux cancers colorectaux (CCR).

2. **Un deuxième mécanisme tient à la présence de substances cancérigènes.** En effet, en cas de dysbiose, la perméabilité intestinale augmente, et les substances oncogènes réussissent à passer de la lumière intestinale vers la circulation systémique pour atteindre l'organe cible approprié, pouvant déclencher, par la suite un processus tumoral.

3.2.5.2. Altérations génétiques

Plusieurs études rapportent que le glyphosate peut induire des cassures de l'ADN simple et double brin (Bolognesi *et al.*, 1997 ; Paz-y-Mino *et al.*, 2007 ; Li *et al.*, 2013 ; Mesnage *et al.*, 2017) et une oxydation des purines et des pyrimidines (Wozniak *et al.*, 2018). Il a également été rapporté qu'il induisait des micronoyaux (Bolognesi *et al.*, 2009 ; Ghisi *et al.*, 2016), des échanges de chromatides sœurs (Amer *et al.*, 2006) et des aberrations chromosomiques (Lioi *et al.*, 1998). Ces dommages, s'ils ne sont pas réparés sans erreurs par les cellules, peuvent conduire à l'apparition de mutations et déclencher ainsi un processus de cancérogenèse (Stur *et al.*, 2019).

3.2.5.3. Perturbation endocrinienne

Bien qu'ils ne soient pas un facteur de risque formellement reconnu de LNH, les perturbateurs endocriniens peuvent contribuer à la lymphomagenèse/LNH (**Hosgood *et al.*, 2018**).

3.2.5.4. Stress oxydatif

Le stress oxydatif, tout comme les perturbateurs endocriniens, n'est pas spécifiquement lié au LNH, cependant, il demeure un mécanisme général de carcinogenèse (**Guyton *et al.*, 2018**) qui pourrait contribuer à la lymphomagenèse.

D'une manière générale, les preuves globales issues des études humaines, animales et mécanistiques faites jusqu'à maintenant soutiennent un lien convaincant entre les expositions aux GBHs et le risque accru de LNH, bien que des travaux supplémentaires soient nécessaires pour mieux comprendre ces facteurs (**Zhang *et al.*, 2019**).

En fin, plusieurs études ont montré que les formulations commerciales de GBHs sont plus toxiques que le glyphosate seul (**Mesnager *et al.*, 2015 ; Myers *et al.*, 2016 ; Mesnager et Antoniou, 2017**) et des recherches supplémentaires sont nécessaires pour clarifier si le glyphosate, les adjuvants ou leur combinaison est responsable des effets observés sur les différents systèmes cités ci-dessus. Toutes ces données réunies peuvent aider les évaluateurs des risques à réévaluer la DJA du glyphosate afin de garantir la sécurité des humains et des écosystèmes. Etant donné que la rétention de tout GBHs dans l'organisme peut augmenter avec des expositions prolongées, une étude tout au long de la vie sur les GBHs, englobant la vie intra-utérine jusqu'à l'âge adulte avancé, est nécessaire pour confirmer et approfondir les preuves initiales d'effets délétères sur la santé humaine et animale et aussi l'environnement.

4. Devenir et impact dans l'environnement

Outre les effets sur la santé humaine, l'impact possible du glyphosate et ses métabolites sur l'environnement est remis en question, et les inquiétudes concernant sa toxicité envers les différents écosystèmes se sont accrues (**Zhang *et al.*, 2019**).

4.1. Devenir et impact du glyphosate sur le sol

Lors de l'application, une partie du glyphosate peut tomber directement sur les sols, particulièrement au printemps lorsque les plantes ne les recouvrent pas complètement. De plus, le glyphosate déposé sur les feuilles des plantes peut aussi atteindre le sol après lessivage par la pluie (**Maccario, 2020**). Enfin, une fraction de ce qui a été absorbée par la plante peut aussi rejoindre le sol par 3 exsudations des racines et/ou par décomposition des débris organiques (**Maccario, 2020**).

Le glyphosate a un potentiel élevé d'adsorption dans le sol, notamment les sols argileux (**Bergström *et al.*, 2011**), ce qui limite son mouvement dans l'environnement. Son adsorption augmente en fonction de la teneur en matière organique de l'argile (**European Commission, 2003**).

La demi-vie typique du glyphosate dans le sol est de 30 jours avec une plage de 5,7 à 40,9 jours (**Fogliatto *et al.*, 2020**). Par contre celle de l'AMPA est de 121 jour, augmentant ainsi sa persistance et son accumulation au niveau du sol (**Grandcoin *et al.*, 2017 ; PPDB, 2018**). La norme de concentration de glyphosate dans le sol est de 22 mg/kg (**NSE, 2014**).

Le glyphosate est dégradé dans les sols essentiellement par les bactéries, car il se dégrade beaucoup plus rapidement dans les sols non stériles que dans les sols stériles (**Borggaard et Gimsing, 2008**). La dégradation du glyphosate se déroule selon deux voies. La voie prédominante aboutit à la formation du principal métabolite du glyphosate, l'AMPA, et du glyoxylate, par l'action de la glyphosate oxydoréductase (GOX). L'autre voie de dégradation passe par une lyase carbone-phosphore (C-P) qui produit le produit naturel sarcosine (N-méthylglycine) et le phosphate inorganique (**Duke, 2020**).

Cependant, la décomposition du glyphosate se produit également dans les plantes elles-mêmes, c'est pourquoi des résidus de glyphosate et d'AMPA peuvent également être trouvés dans les produits végétaux (**Watts, 2011**).

Les résidus de glyphosate et d'AMPA peuvent persister dans le sol jusqu'à environ 6 mois (**Priyanto *et al.*, 2020**). Ce qui augmentera le risque d'impacter les écosystèmes (**USEPA, 2009**).

Il peut provoquer des changements structurels dans la population microbienne des sols, notamment les endophytes bénéfiques pour la croissance des plantes (**Kuklinsky-Sobral *et***

al., 2005), provoquant le développement de champignons phytopathogènes (**Amondham et al.**, 2006) et déclenchant des maladies chez les plantes (**Zobiolo et al.**, 2011).

Il peut également se complexer avec des ions métalliques (**Eker et al.**, 2006), ce qui pourrait avoir un impact sur l'apport en nutriments du sol.

Certains micro-organismes du sol peuvent utiliser le glyphosate comme source d'énergie et de nutriments, augmentant ainsi leur population (**Wardle et Parkinson**, 1990 ; **Haney et al.**, 2000).

Il peut être nocifs pour les vers de terre (**European Commission**, 2003), endommageant les cellules et l'ADN à des taux « similaires aux concentrations environnementales appliquées » (**Piolo et al.**, 2013).

4.2. Devenir et impact du glyphosate sur l'eau

Le glyphosate pénètre à la surface de l'eau lié aux particules en raison de l'érosion et du débit d'eau, puis est à nouveau stocké dans les plans d'eau ou les zones inférieures. Sa mobilisation dans l'eau suit les plantes aquatiques, les sédiments et les particules solides (**USEPA**, 2009).

La grande solubilité du glyphosate et de l'AMPA dans l'eau leur confèrent la capacité de provoquer une contamination généralisée des eaux de surface par ruissellement et dérive, et malgré qu'ils ont un faible indice de potentiel de lixiviation GUS (Groundwater Ubiquity Score) (**Annett et al.**, 2014 ; **Masiol et al.**, 2018 ; **PPDB**, 2018), ils ont été détectés dans les eaux souterraines (**Cengiz et al.**, 2017 ; **Ruiz-Toledo et al.**, 2014).

Une demi-vie d'environ 10 jours a été signalé pour le glyphosate, bien que certaines études aient revendiqué jusqu'à 142 jours (**Annett et al.**, 2014 ; **PPDB**, 2018). L'AMPA de son côté a une demi-vie relativement plus courte dans l'eau (environ 5,5 jours).

Comme pour tous les pesticides, le glyphosate, ne peut pas dépasser la limite de concentration de 0,1 µg/l (**Grandcoin et al.**, 2017) .

4.3. Devenir et impact du glyphosate sur l'air

Le glyphosate a une pression de vapeur de $1,31 \times 10^{-5}$ Pa à 25 °C (**EFSA**, 2015c ; **NPIC**, 2019), ce qui le rend pratiquement non volatil. Par conséquent, le glyphosate arrive presque entièrement sous forme de gouttelettes pulvérisées sur la végétation ou à la surface du sol (**Duke**, 2020). La valeur seuil de glyphosate dans l'air qui s'applique au niveau international est de 0,5 mg/m³. (**ACGIH**, 2015)

4.4. Impact sur les mauvaises herbes

L'introduction des cultures génétiquement modifiées tolérantes au glyphosate (GRCs) (ex : Roundup Ready (RR)) au marché a grandement augmenté la consommation mondiale du

glyphosate (**Heap, 2014 ; Duke et Heap, 2017 ; Richmond, 2018**). Du coup, quelle que soit la quantité utilisée, les mauvaises herbes s'éliminent sans affecter l'intégrité de la culture.

Pourtant, Cet avantage n'a pas duré longtemps, car une résistance des mauvaises herbes est apparue (A raison de plus de deux nouvelles espèces GR (résistantes au glyphosate) par an (**Heap et ISHRW, 2017**)) ce qui peut présager une future limitation ou interdiction de l'herbicide (**Powles, 2008 ; Benbrook, 2016 ; Heap et Duke, 2018**).

Les mauvaises herbes deviennent résistantes au glyphosate de plusieurs manières : (**Powles et Yu, 2010 ; Duke et Dayan, 2011 ; Shaner et al., 2012 ; Heap et Duke, 2018**)

1. Surproduction d'EPSPS via une amplification génique ou une biosynthèse accrue d'ARNm diluant ainsi l'effet de l'herbicide (**Shehata et al., 2013**);
2. La séquestration du glyphosate dans les vacuoles des cellules dans lesquelles il arrive en premiers (celles composant la surface des feuilles), de sorte qu'il ne se déplace pas vers les méristèmes (**Ge et al., 2010**), ou ;
3. Une nécrose rapide des feuilles qui entrent en contact avec la pulvérisation, réduisant ainsi son absorption et sa translocation vers les autres parties de la plante (**Robertson, 2010**).

La combinaison de multiples mécanismes est un phénomène courant produisant des niveaux de résistance plus élevés chez les mauvaises herbes (**Sammons et Gaines, 2014**) rendant leur gestion plus coûteuse et moins efficaces (**Livingston et al., 2015**). Pourtant, les agriculteurs continuent à utiliser le glyphosate, car la majorité des espèces de mauvaises herbes présentes dans les cultures GRCs sont toujours sensibles, et le glyphosate est l'herbicide de choix pour la plupart de ces mauvaises herbes.

Une solution à court terme au problème des mauvaises herbes GR sera de rendre les cultures actuelles résistantes aux anciens herbicides auxquels la résistance peut évoluer plus facilement qu'au glyphosate (**Duke, 2015 ; Green, 2017**). Sinon, il va y avoir une augmentation constante des espèces de mauvaises herbes GR et une propagation des espèces GR existantes qui finiront tôt ou tard par réduire l'utilisation du glyphosate (**Duke et Heap, 2017**).

5. Traitement et prévention

Il n'existe pas d'antidote au glyphosate (**Choudhary et al., 2023**) et le pilier du traitement lors des intoxications aiguës est basé sur une décontamination et un traitement de soutien intensif. Un lavage gastrique ou du charbon actif peut être administré chez les patients qui se présentent moins de 1 h après l'ingestion (où le glyphosate n'est encore pas absorbé) et qui ne présentent aucun signe d'irritation buccale ou de brûlure (**Mahendrakar et al., 2014**). En revanche, l'adsorption est une réaction exothermique (**Saha et Chowdhury, 2011**), c'est-à-

dire qu'elle dégage de la chaleur, par conséquent, l'administration du charbon actif aux personnes présentant ces symptômes peut aggraver sévèrement leurs état.

Outre les thérapies conventionnelles de remplacement rénal (TRR), l'utilisation de cartouches d'élimination des toxines pour adsorber et éliminer directement la toxine au lieu du protocole traditionnel d'empoisonnement aux organophosphorés a montré de meilleurs résultats (**Choudhary et al., 2023**). La cartouche d'hémoperfusion HA-230 (Hemoadsorption-230) a été utilisée pour l'intoxication, elle a une taille de pores de résine de 200 Da à 10 000 Da et peut facilement éliminer les toxines hydrophobes ou liées aux protéines de taille 500 Da à 10 000 Da. La HA-230 a été utilisée avec succès dans une série d'empoisonnement aux organophosphorés. Bien que le glyphosate soit facilement éliminé en dialyse, le surfactant ne l'est pas (**Choudhary et al., 2023**).

En plus, l'émulsion lipidique intraveineuse (ELI) a montré une grande efficacité chez des patients gravement intoxiqués et ont montré une guérison complète sans autres séquelles (**Han et al., 2010**). Le mécanisme d'action de l'ELI peut être dû à la diminution de la concentration sérique du composant tensioactif libre POEA du glyphosate (qui est plus lipophile) en le traînant dans le puits lipidique formé par l'ELI, atténuant ainsi sa toxicité cardiovasculaire (**Mahendrakar et al., 2014**).

Pour les effets d'une exposition chronique au glyphosate, le traitement est spécifique à chaque cas. Par exemple, dans le cas de dysbiose, l'administration de probiotiques tels que *Bifidobacterium bifidum* va réduire le pH au niveau de la lumière intestinale et créer des conditions défavorables pour les bactéries pathogènes. Réduisant ainsi le risque d'infections d'origine bactérienne et ses impacts sur la santé de l'organisme (**Merema'e et al., 2010**).

Aussi, le phénomène d'excitotoxicité glutamatergique est considéré comme l'une des causes du trouble dépressif et, à ce titre, est considéré comme une cible pharmacologique potentielle pour le traitement de la dépression. L'administration d'antagonistes du système glutamatergique, dont le AP5 (acide 2-amino-5-phosphonoaléique), le dizocilpine (MK801), le zinc et la kétamine, a empêché l'accumulation de calcium intracellulaire induite par le glyphosate et par conséquent a montré un effet antidépresseur considérable dans des études précliniques et cliniques (**Sahay et Hen, 2007 ; Miladinovic et al., 2015 ; Mlyniec, 2015 ; Huang et al., 2017**).

Concernant le déséquilibre du statut oxydatif induit par le glyphosate, une bonne hygiène de vie, incluant une activité physique, un régime alimentaire riche en antioxydants, un bon état psychologique, ainsi que l'évitement du tabac et d'alcool (**Fontana, 2018**), est fortement recommandé car elle pourra grandement réduire l'impact des espèces réactives de l'oxygène

sur l'organisme et contribuer par conséquent à la prévention des maladies liées au stress oxydatif (**Fyhrquist et al., 2013**).

Les utilisateurs directs de GBHs, essentiellement les agriculteurs et les fabricants qui manipulent le glyphosate de façon intensive et prolongée, sont concernés par une bonne protection et ils doivent suivre strictement les consignes de sécurité relatives aux manipulations du produit (**INRS, 2019**).

Toute opération industrielle (fabrication du glyphosate, de ses dérivés, mélange des produits...etc.) doit être effectuée en appareil clos, afin d'éviter l'inhalation des poussières ou d'aérosols, comme il faut prévoir une aspiration des émissions à leur source ainsi qu'une ventilation générale des locaux (**INRS, 2019**).

Lors de l'application par pulvérisation, il faut éviter tout contact avec le produit, le port d'un équipement de protection individuelle approprié est nécessaire : vêtement de travail, gants, bottes, lunettes, appareil de protection respiratoire (**INRS, 2019**).

Pour la population générale, il est impératif de laver les fruits et légumes avant de les consommer (**Krieger et al., 2003**), privilégier des produits issus de l'agriculture biologique (**Crinnion, 2010**) et utiliser des insecticides biologiques pour l'entretien des jardins des particuliers (**English, 2005**); de telles habitudes ont la capacité de réduire, de façon remarquable, l'exposition de la population générale au glyphosate et aussi aux autres pesticides.

6. Alternatives potentielles au glyphosate

Une future interdiction ou restriction de l'utilisation du glyphosate rend essentielle l'identification de stratégies alternatives de gestion des mauvaises herbes.

Malheureusement, il n'existe actuellement aucun herbicide disponible qui se rapproche des caractéristiques du glyphosate qui le rendent si populaire. Ceux qui sont similaires ont un spectre d'action plus étroit, non systémiques, moins efficaces, ou plus chers (**Kehlenbeck et al., 2016**). Par conséquent ça implique l'application de plusieurs herbicides qui peuvent avoir des profils écotoxicologiques pires et nécessitent l'adoption de différentes techniques agronomiques pour même approcher l'efficacité de lutte contre les mauvaises herbes du glyphosate (**Ferrero et al., 2018**).

La gestion des mauvaises herbes peut être effectuée à l'aide de moyens chimiques (les herbicides) ou de méthodes mécaniques telles que le travail du sol, la tonte, le paillage mort, le flambage ou l'ensemencement de cultures de couverture (paillis vivant) (**Tebeau et al., 2017 ; Winter et al., 2018**).

6.1. Moyens chimiques

L'application de moyens chimique consiste en une combinaison de pesticides en pré-levée, pour empêcher les éventuelles germinations et en post-levée pour contrôler les mauvaises herbes cultivées (**Gonzalez et Pedraza, 2018**).

Les herbicides autorisés pouvant être utilisés comme alternatives au glyphosate englobent : l'isoxabène, la pendiméthaline et le propyzamide pour les arbres fruitiers et la cycloxydime, l'acide 2,4-dichlorophénoxyacétique et le dicamba pour les cultures herbacées. L'acide pélargonique, souvent considéré comme « le substitut du glyphosate » est efficace contre les mauvaises herbes uniquement aux premiers stades de croissance. Son utilisation est limitée car elle est coûteuse et nécessite des doses élevées pour atteindre une efficacité acceptable (**Crmaric et al., 2018**).

6.2. Moyens non chimiques

6.2.1. Travail du sol

Le travail du sol est efficace contre les mauvaises herbes mais son inconvénient c'est qu'il prend du temps et dépend des conditions météorologiques (**Wiese et al., 2018 ; Wynn et al., 2014**) ; et comporte certains risques : dommages au tronc et aux racines des arbres, croissance réduite des arbres, diminution de la taille et du rendement des fruits, perturbation de la structure du sol et réduction de la matière organique du sol due à une minéralisation accélérée. (**Montanaro et al., 2017**). Et si la pluie tombe juste après l'opération les mauvaises herbes peuvent repousser si le contact racines-sol est rétabli.

Son efficacité peut varier selon les espèces de mauvaises herbes, l'équipement de travail du sol utilisé et la fréquence des opérations (**Baumgartner et al., 2007**).

6.2.2. Fauchage

Le fauchage ou la tonte de la végétation entre les rangées des cultures peut contrôler de façon adéquate les mauvaises herbes. En plus, il prend moins de temps que le travail du sol et nécessite moins d'énergie et est donc moins coûteux (**Donald, 2006**). Cependant, les passes de tontes répétées peuvent provoquer un compactage du sol, ce qui peut réduire l'infiltration d'eau et le développement des racines des arbres, entraînant des pertes de rendement (**Lagacherie et al., 2006**).

6.2.3. Paillage mort

Le paillage mort consiste à l'application de matières organiques mortes (paille des cultures, feuilles, écorces de bois, fumier et résidus de fruits) ou de paillis synthétiques, comme du plastique ou des matériaux en tissu, le long des rangées d'arbres (**Z'elazny et Licznar-Malanczuk, 2018**).

En plus du contrôle des mauvaises herbes, il joue un rôle dans la préservation de l'humidité du sol, la réduction de l'évaporation et de l'érosion, la stabilisation de la température du sol, le maintien d'une répartition uniforme des racines et, par conséquent, un cycle de culture raccourci et un rendement accru (**Shruti et al., 2018**).

Néanmoins, il peut augmenter la température du sol et peut constituer un obstacle à la fertilisation des cultures (**Hammermeister, 2016**).

6.2.4. Flambage

Une technique pas souvent appliquée en raison de son efficacité non permanente et nécessite plusieurs passages pendant la saison de croissance (**Loddo et al., 2018**).

Les flammes peuvent contrôler les mauvaises herbes près du tronc des arbres et ne perturbent pas le sol; cependant il peut causer des dommages aux cultures et aux tuyaux d'irrigation, il présente un risque d'incendie notamment pendant les périodes sèches (**Pannacci et al., 2017 ; Ferrero et al., 2018**) et il n'est pas efficace contre les plantes vivaces et les mauvaises herbes aux derniers stades de croissance (**Hammermeister, 2016**).

6.2.5. Cultures de couverture (paillis vivant)

Cette technique utilise des cultures semées entre les rangées des cultures pour limiter la présence de mauvaises herbes (**Winter et al., 2018**), ainsi que pour améliorer les niveaux de matières organiques, augmenter la porosité du sol et accueillir des insectes qui luttent contre certaines maladies des plantes cultivées (**Hammermeister, 2016**).

Pourtant, les cultures de couverture utilisées comme le seigle, le trèfle et le ray-grass (**Ferrero et al., 2018**), peuvent rivaliser avec les arbres pour l'eau et les nutriments.

Dans tous les cas, le désherbage sans glyphosate serait complexe et coûteux, et nécessiterait une intégration de techniques de désherbage chimiques et non chimiques pour obtenir une efficacité adéquate.

{ Conclusion }

Conclusion

En raison des applications étendues et non restreintes du glyphosate à l'échelle mondiale, il paraît impératif d'être attentif à ses nombreux impacts sur la santé humaine, animale et environnementale.

Outre son rôle bénéfique dans l'agriculture et sa très grande importance économique, son omniprésence et sa persistance imprévue suscitent des inquiétudes croissantes. En fait, on soupçonne de plus en plus d'effets toxiques chroniques sur la santé humaine, ainsi qu'une large gamme d'effets environnementaux néfastes.

Jusqu'à présent, les débats sur la toxicité du glyphosate se poursuivent, avec de nombreuses preuves contradictoires (**Tarazona *et al.*, 2017 ; Andreotti *et al.*, 2018 ; Tarone, 2018**). Par conséquent, davantage d'études sur la toxicité du glyphosate sont urgentes et indispensables.

D'après les résultats des études présentés dans ce mémoire, on peut conclure que le glyphosate pur et la formulation commerciale sont tous deux accusés dans la survenue des effets toxiques aigües ou chroniques après une exposition aux GBHs. De plus, ces résultats surviennent à la suite d'une exposition à des concentrations bien inférieures à celles suggérées par le fabricant ce qui constitue un potentiel danger tant pour les utilisateurs directs du produit comme les agriculteurs et les fabricants tant pour la population en générale.

La pulvérisation du glyphosate sur les champs et vergers mène généralement à une contamination des milieux environnementaux tels que le sol, l'eau et l'air et peut provoquer une résistance chez les différentes espèces de mauvaises herbes rendant leur gestion moins efficace et plus coûteuse.

Le glyphosate peut être absorbé par le corps et être accumulé dans les organes cibles tels que les poumons, les reins le foie et d'autres organes provoquant des effets délétères sur la santé de l'organisme, allant de la simple irritation de la peau jusqu'à la mort (cas d'une toxicité aigüe) ou au risque de survenue d'un cancer (pour une toxicité chronique).

De ce fait, les compositions herbicides à base de glyphosate doivent être décrites avec précision pour chaque formulation, afin que leur toxicité puisse être correctement analysée en fonction à la fois de la teneur en glyphosate et des excipients présents.

La suggestion du CIRC selon laquelle le glyphosate pourrait être à l'origine de cancers était et reste extrêmement alarmante pour la communauté scientifique, les médias et la société dans son ensemble.

A court terme, en l'absence d'alternatives présentant un rapport bénéfices/risques plus intéressant, ou de substituts aussi efficaces et aussi peu coûteux, le glyphosate restera

l'herbicide le plus utilisé jusqu'à nouvel ordre... appuyé par les lobbys de l'agriculture intensive.

ملخص

منذ بضعة عقود، أصبح الغليفوسات أكثر مبيدات الأعشاب استخدامًا على نطاق عالمي، وذلك بفضل تكلفته المنخفضة وطيف عمله الواسع وفعالته العالية في مكافحة الأعشاب الضارة. يقوم مبيد الأعشاب هذا بتثبيط عمل إنزيم EPSPS الخاص بمسار الشيكيمات، مما يعيق تكوين الأحماض الأمينية العطرية الضرورية لنمو النبات، يعقبه موت النبتة بعد أيام قليلة من تطبيق المبيد. أظهرت العديد من الدراسات العلاقة بين التعرض للغليفوسات أو مبيدات الأعشاب التي تحتوي على الغليفوسات وظهور مجموعة واسعة من التأثيرات السامة على كل من البشر والبيئة. يمكن أن يسبب التعرض الحاد أو المزمن للغليفوسات، اعتمادًا على الجرعة المعطاة، تهيجًا بسيطًا في الجلد كما يمكنه أن يسبب أيضًا الوفاة أو السرطان. حاليًا، لا يوجد ترياق للغليفوسات ويعتمد العلاج على إزالة التلوث والعلاج الداعم المكثف. إن الاستغناء عن الغليفوسات سيتطلب الاستعانة بمزيج من الوسائل الكيميائية، من خلال استخدام العديد من مبيدات الأعشاب التي قد تكون لها تبعات بيئية أسوأ، بالإضافة إلى مختلف الوسائل الميكانيكية، لأنه لا يوجد أي مبيد أعشاب متاح يمكنه أن يحل محل الغليفوسات بشكل فعال. على المدى القصير، سيظل الغليفوسات هو مبيد الأعشاب الأكثر استخدامًا، ومن المحتمل أن تكون العقبة الوحيدة التي قد تقيد استخدامه هي تطور الحشائش المقاومة للغليفوسات.

كلمات مفتاحية : غليفوسات، سمية، صحة الإنسان، بيئة.

Résumé

Depuis des décennies, le glyphosate est devenu l'herbicide le plus utilisé à l'échelle mondiale, et ce grâce à son faible coût, son large spectre d'action et sa grande efficacité pour lutter contre les mauvaises herbes. Ce désherbant bloque l'enzyme EPSPS de la voie shikimique, ce qui entrave la formation d'acides aminés aromatiques indispensables pour la croissance de la plante. Par conséquent, la mort surviendra quelques jours après l'application. Plusieurs travaux ont montré la liaison entre l'exposition au glyphosate ou à un herbicide à base de glyphosate et l'apparition d'une large gamme d'effets toxiques tant pour l'homme que pour l'environnement. Une exposition aiguë ou chronique au glyphosate peut selon la dose administrée provoquer une simple irritation de la peau mais aussi provoquer la mort de l'individu ou le cancer. Il n'existe pas d'antidote au glyphosate et le traitement est basé sur une décontamination et un traitement de soutien intensif. S'en passer du glyphosate, impliquera une combinaison de moyens chimiques, par l'application de plusieurs herbicides qui peuvent avoir des profils écotoxicologiques pires, et de divers moyens mécaniques, car aucun herbicide n'est disponible pour le remplacer efficacement. D'ici quelques années, le glyphosate restera l'herbicide le plus utilisé, et le seul obstacle pouvant restreindre son utilisation sera probablement l'évolution des mauvaises herbes résistantes au glyphosate.

Mots clés : Glyphosate, Toxicité, Santé humaine, Environnement.

Abstract

For decades, glyphosate has been the most widely used herbicide globally, renowned for its low cost, broad spectrum of action, and high effectiveness against weeds. This herbicide inhibits the EPSPS enzyme in the shikimic acid pathway, thereby preventing the synthesis of essential aromatic amino acids necessary for plant growth, ultimately leading to plant death within days of application. However, numerous studies have established a connection between exposure to glyphosate or glyphosate-based herbicides and a range of toxic effects on both human health and the environment. Depending on the exposure dose, acute or chronic contact with glyphosate can cause anything from mild skin irritation to severe outcomes such as death or cancer. There is currently no antidote for glyphosate poisoning; treatment primarily involves decontamination and intensive supportive care. Eliminating glyphosate use would necessitate a combination of chemical alternatives, potentially with worse ecotoxicological profiles, and mechanical methods, as no single herbicide can effectively replace it. Given these circumstances, glyphosate is likely to remain the most widely used herbicide for the foreseeable future, and the only obstacle that could restrict its use will probably be the evolution of glyphosate-resistant weeds.

Keywords: Glyphosate, Toxicity, Human health, Environment.

Références bibliographiques

- A.S.A. (2021).** e Económica Sabe o que é o Glifosato. Available online: <https://asae.gov.pt/ficheirosexternos-2016/sabe-o-que-e-o-glifosato-maio-asp>.
- ACGIH. (2015).** TLV and Bels based on the document of the threshold limit values for chemical substances and physical agents & biological exposures indices. Signature Publication.
- Acquavella J. F., Alexander B. H., Mandel J. S., Gustin C., Baker B., Chapman P. & Bleeke M. (2004).** Glyphosate biomonitoring for farmers and their families: results from the Farm Family Exposure Study. *Environmental health perspectives*, **112**(3), 321-326.
- Agostini L.P., Dettogni R.S., Dos R.R.S., Stur E., Dos E.V.W., Vantorim D.P., Garcia F.M., Cardoso R.C., Graceli J.B. & Louro I.D. (2020)** Effects of glyphosate exposure on human health: Insights from epidemiological and in vitro studies. *Sci. Total Environ.* **705**, 135808.
- Ahsan N., Lee D.G., Lee K.W., Alam I., Lee S.H., Bahk J.D. & Lee B.H. (2008).** Glyphosate-induced oxidative stress in rice leaves revealed by proteomic approach. *Plant Physiol. Biochem.* **46**,1062-1070.
- Aitbali Y., Ba-Mhamed S. & Bennis M. (2017)** Behavioral and Immunohistochemical Study of the Effects of Subchronic and Chronic Exposure to Glyphosate in Mice. *Front Behav Neurosci.* Aug **8**;11:146.
- Aitbali Y., Ba-M'hamed S., Elhidar N., Nafis A., Soraa N. & Bennis M. (2018)** Glyphosate based- herbicide exposure affects gut microbiota, anxiety and depression-like behaviors in mice. *Neurotoxicol Teratol.* May-Jun;**67**:44-49.
- Akhmad D.P. & Daniel S., Fuad A.R. (2020).** Rico Januar Sitorus 2nd Sriwijaya International Conference of Public Health (SICPH 2019), 95-100.
- Altamirano, G. A., Delconte, M. B., Gomez, A. L., Ingaramo, P. I., Bosquiazzo, V. L., 602 Luque, E. H., et al., (2018).** Postnatal exposure to a glyphosate-based herbicide modifies mammary gland growth and development in Wistar male rats. *Food Chem Toxicol* **118**, 111-118.
- Amer S.M., Aly F.A.E. & Farghaly A.A . (2006).** I. AAE, In vitro and in vivo evaluation of the genotoxicity of the herbicide glyphosate in mice, *Bull. Natl. Res. Centre* **31**, 427–446.
- Amondham W., Parkpian P., Polprasert C., DeLaune R.D. & Jugsujinda A. (2006).** Paraquat and glyphosate absorption degradation, and remobilization in tropical soils of Thailand. *Journal of Environmental Science and Health. Part B:* 4-1.
- Anadón A, Martínez-Larrañaga M.R., Martínez M.A., Castellano V.J., Martínez M., Martín M.T. & Nozal M.J., Bernal J.L. (2009).** Toxicokinetics of glyphosate and its metabolite aminomethyl phosphonic acid in rats. *Toxicol Lett* **190**(1):91-5.
- Andreotti G., Koutros S., Hofmann J. N., Sandler D. P., Lubin J. H., Lynch C. F., ... & Beane Freeman L. E. (2018).** Glyphosate use and cancer incidence in the agricultural health study. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, **110**(5), 509-516.
- Annett R., Habibi H.R. & Hontela A. (2014)** «Impact of glyphosate and glyphosate-based herbicides on the freshwater environment», *Journal of Applied Toxicology*, vol. **34**, no 5, p. 458–479.
- Antier C., Andersson R., Auskalnien O., Bari K., Baret P., Besenhofer G., et al. (2020a).** A Survey on the Uses of Glyphosate in European Countries. INRAE, Endure diversifying Crop Protection, UC Louvain, p. 60.

Références bibliographiques

- Antier C., Kudsk P., Reboud X., Ulber L., Baret P.V. & Messéan A. (2020b).** «Glyphosate Use in the European Agricultural Sector and a Framework for Its Further Monitoring», *Sustainability*, vol. **12**, no 14, p. 5682.
- Arundine M. & Tymianski M. (2003)** 'Molecular mechanisms of calcium-dependent neurodegeneration in excitotoxicity', *Cell Calcium*, **34**(4-5), pp. 325-37.
- Astiz M., De Alaniz M.J. & Marra C.A. (2009a).** Antioxidant defense system in rats simultaneously intoxicated with agrochemicals, *Environmental toxicology and pharmacology*, **28** 465–473.
- ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry) (2002).** Toxicological Profile for Lead. ATSDR's Toxicological Profiles; CRC Press: Atlanta, Georgia, 2002.
- ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry), 2020.** Toxicological profile for Glyphosate. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, p 144-152.
- Auger J, Kunstmann JM, Czyglik F, Jouannet P. (1995).** Decline in semen quality among fertile men in Paris during the past 20 years. *N Engl J Med.* **332**(5):281–285.
- Bacon B. R., Park C. H., Brittenham G. M., O'Neill R. & Tavill A. S. (1985).** 'Hepatic mitochondrial oxidative metabolism in rats with chronic dietary iron overload', *Hepatology*, **5**(5), pp. 789-97.
- Bacon., Marie H., Vandelac., Louise. & PETRIE., Sébastien. (2018).** Pesticides: Le Talon d'Achille des politiques alimentaires canadiennes et québécoises. *Canadian Food Studies/La Revue canadienne des études sur l'alimentation*, vol. **5**, no 3, p. 153-181.
- Bailey D.C., Todt C.E., Burchfield S.L., Pressley A.S., Denney R.D., Snapp I.B., Negga R Traynor W.L. & Fitsanakis V.A. (2018).** Chronic exposure to a glyphosate-containing pesticide leads to mitochondrial dysfunction and increased reactive oxygen species production in *Caenorhabditis elegans*. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2018 Jan;**57**:46-52.
- Barja B.C., Herszage J. & Afonso M.D. (2001).** Complexes fer (III) –phosphonate. *Polyèdre* **20** : 1821-1830
- Barrentine W.L., Snipes C.E. & Baker R.S. (1992).** Herbicide application technology, in *Weeds of Cotton: Characterization and Control*, ed. by McWhorter DG and Abernathy JR. Cotton Foundation, Memphis, TN, USA, pp. 439-514.
- Baumgartner K., Steenwerth K.L. & Veilleux L. (2007).** Effects of organic and conventional practices on weed control in a perennial cropping system. *Weed Sci.* **55**, 352–358.
- Bazzan G. & Migliorati M. (2020).** Expertise, politics and public opinion at the crossroads of the European Commission's decision-making: the case of Glyphosate. *Int Rev Public Policy.* **2**(1):68–89.
- Benbrook C.M. (2016).** Trends in glyphosate herbicide use in the United States and globally. *Environ. Sci. Eur.* **28**, 3.
- Benbrook C.M. (2019).** How did the USEPA and IARC reach diametrically opposed conclusions on the genotoxicity of glyphosate-based herbicides?. *Environ Sci Eur*, **31**(1), 1-16.
- Bergström L., Börjesson E., Stenström J et al. (2011).** Etudes en laboratoire et au lysimètre du glyphosate et de l'acide aminométhylphosphonique dans un sol sableux et argileux *J. Environ. Qual.*, **40** (1) (2011), p 98-108.
- Bolognesi C., Bonatti S., Degan P., Gallerani E., Peluso M., Rabboni R., Roggieri P. & Abbondandolo A. (1997).** Genotoxic activity of glyphosate and its technical formulation roundup, *J. Agric. Food Chem.* **45** (1997) 1957–1962.

Références bibliographiques

- Bolognesi C., Carrasquilla G., Volpi S., Solomon K.R. & Marshall E.J. (2009).** Biomonitoring of genotoxic risk in agricultural workers from five colombian regions: association to occupational exposure to glyphosate, *J. Toxicol. Environ. Health Part. A* **72** 986–997.
- Bonnet J.L., Bonnemoy F. & Dusser M et al., (2007).** Évaluation de la toxicité potentielle des herbicides et de leurs produits de dégradation sur les cellules non ciblées à l'aide de deux micro-organismes, la bactérie *Vibrio fischeri* et le cilié *Tetrahymena pyriformis* . *Environ Toxicol* **22** : 78-91.
- Borggaard O. K. & Gimsing A. L. (2008).** Fate of glyphosate in soil and the possibility of leaching to ground and surface waters: a review. *Pest Management Science: formerly Pesticide Science*, **64**(4), 441-456.
- Bossard C., Santin G. & Guseva Canu I. (2016).** 'Suicide Among Farmers in France: Occupational Factors and Recent Trends', *J Agromedicine*, **21**(4), pp. 310-5.
- Bou-Mitri C., Mekanna A. N., Dagher S., Moukarzel S. & Farhat A. (2022).** Occurrence and exposure to glyphosate present in bread and flour products in Lebanon. *Food Control*, **136**, 108894.
- Bradberry S. M., Proudfoot A .T. & Vale J. A. (2004).** Glyphosate poisoning. *Toxicol Review*, **23**: 159-167.
- Brewster D. W., Warren J., & Hopkins II W. E. (1991).** 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*, **17**(1), 43-51.
- Brookes & Graham (2019).** Glyphosate use in Asia and implications of possible restrictions on its use. *AgBioForum*, vol. **22**, no 1, p. 1-26.
- Brookes G., Taheripour F. & Tyner W.E. (2017).** «The contribution of glyphosate to agriculture and potential impact of restrictions on use at the global level», *GM Crops & Food*, vol. 8, no **4**, p. 216–228.
- Caiati C., Pollice P., Favale S. & Lepera M.E. (2020).** The Herbicide Glyphosate and Its Apparently Controversial Effect on Human Health: An Updated Clinical Perspective. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. **20**(4):489-505.
- Carlsen E, Giwercman A, Keiding N, Skakkebaek NE. (1992).** Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *BMJ*. **305**(6854):609–613.
- Cassault-Meyer, E., Gress, S., Seralini, G. E., and Galeraud-Denis, I., (2014).** An acute exposure to glyphosate-based herbicide alters aromatase levels in testis and sperm nuclear quality. *Environ Toxicol Pharmacol* **38**(1), 131-140.
- Cattani D., Liz O.C.V. L., Heinz R.C. E., Domingues J. T., Dal-Cim T., & Tasca C. I. (2014).** Mechanisms underlying the neurotoxicity induced by glyphosate-based herbicide in immature rat hippocampus: involvement of glutamate excitotoxicity. *Toxicology* **320**, 34–45.
- Cattani D., Cesconetto P.A., Tavares M.K., Parisotto E.B., Oliveira P.V., Rieg C.E.H., Leite M.C., Prediger R., Wendt N., Razzera G., et al. (2017).** Developmental exposure to glyphosate-based herbicide and depressive-like behavior in adult offspring: Implication of glutamate excitotoxicity and oxidative stress. *Toxicology*, **387**, 67–80.
- Cengiz M.F., Basancelebi O. & Kitis Y.E. (2017).** Glyphosate residues in drinking waters and adverse health effects *Turk. J. Occup. Envir. Med. Saf.*, **2** (3) (2017), pp. 247-258.
- Cenit M.C., Sanz Y. & Codoñer F.P. (2017).** Influence of gut microbiota on neuropsychiatric disorders. *World J. Gastroenterol.* **23**, 5486–5498.
- Cerdeira A.L. & Duke S.O. (2006).** L'état actuel et les impacts environnementaux des cultures résistantes au glyphosate : une revue. *J Environ Qual* **35** : 1633-1658.

- Chan P. O. & Mahler J. (1992).** NTP technical report on the toxicity studies of Glyphosate (CAS No. 1071-83-6) Administered In Dosed Feed To F344/N Rats And B6C3F1 Mice. Toxicity report series, 16, 1-D3.
- Chaturvedi P., Shukla P., Giri B. S., Chowdhary P., Chandra R., Gupta P. & Pandey A. (2021).** Prevalence and hazardous impact of pharmaceutical and personal care products and antibiotics in environment: A review on emerging contaminants. *Environmental Research*, **194**, 110664.
- Chaufan G., Coalova I. & Miolina M.C.R. (2014).** Glyphosate commercial formulation causes cytotoxicity, oxidative effects, and apoptosis on human cells: differences with its active ingredient. *Int. J. Toxicol.* **33** (1), 29–38.
- Chemid Plus. (2017).** Glyphosate. ChemIDplus: A Toxnet database. Bethesda, MD: U.S. National Library of Medicine.
- Chen Y.J., Wu M.L., Deng J.F., et al. (2009).** The epidemiology of glyphosate-surfactant herbicide poisoning in Taiwan, 1986-2007: A poison center study. *Clin Toxicol (Phila)* **47**(7):670-677.
- Chiarello M., Jiménez-Medina M.L., Marín Saéz J., Moura S., Garrido Frenich A. & Romero-González, R. (2019).** Fast analysis of glufosinate, glyphosate and its main metabolite, aminomethylphosphonic acid, in edible oils, by liquid chromatography-coupled with electrospray tandem mass spectrometry. *Food Addit. Contam. Part A Chem. Anal. Control Expo. Risk Assess.* 2019, **36**, 1376–1384.
- Chiesa L.M., Nobile M., Panseri S. & Arioli F. (2019).** Detection of glyphosate and its metabolites in food of animal origin based on ion-chromatography-high resolution mass spectrometry (IC-HRMS). *Food Addit. Contam. Part A Chem. Anal. Control Expo. Risk Assess.* **36**, 592–600.
- Cho Y.S., Moon J.M. & Chun B.J. (2019).** Use of qSOFA score in predicting the outcomes of patients with glyphosate surfactant herbicide poisoning immediately upon arrival at the emergency department. *Shock* **51**(4):447-452.
- Choudhary S., Chakraborty S., Goswami L., & Sen D. (2023).** A case of glyphosate poisoning. 27/07/2023
- Ciasca B., Pecorelli I., Lepore L., Paoloni A., Catucci L., Pascale M., & Lattanzio V. M. T. (2020).** Rapid and reliable detection of glyphosate in pome fruits, berries, pulses and cereals by flow injection–Mass spectrometry. *Food chemistry*, **310**, 125813.
- Citron D.M., Poxton I. R. & Baron E. J. (2007).** Bacteroides, Porphyromonas, Prevotella, Fusobacterium, and Other Anaerobic Gram-Negative Rods. In P. R. Murray, E. J. Baron, M. L. Landry, J. H. Jorgensen & M. A. Pfaller (Eds.), *Manual of Clinical Microbiology* (9th ed., pp. 911-932).
- Clair E., Linn L., Travert C et al., (2012)** Effets du Roundup et du glyphosate sur trois micro-organismes alimentaires : *Geotrichum candidum* , *Lactococcus lactis* subsp. *cremoris* et *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus* . *Curr Microbiol* **64** : 486-491.
- Conrad A., Schröter K.C., Hoppe H.W., Rütther M., Pieper S. & Kolossa G.M. (2017).** Glyphosate in German adults–Time trend (2001 to 2015) of human exposure to a widely used herbicide. *Int. J. Hyg. Environ. Health* **220**, 8–16.
- Costas L., Infante R.C., Zock J.P., Van T.M., Boffetta P., Cusson A., Robles C., Casabonne D., Benavente Y., Becker N., Brennan P., Foretova L., Maynadie M., Staines A., Nieters A., Cocco P. & Sanjose S. (2015).** Occupational exposure to endocrine disruptors and lymphoma risk in a multi-centric European study, *British journal of cancer*, **112** 1251–1256.
- Couture G., Legris J. & Langevin R. (1995).** Évaluation des impacts du glyphosate utilisé dans le milieu forestier. Québec.

- Crinnion W. J. (2010).** Organic foods contain higher levels of certain nutrients, lower levels of pesticides, and may provide health benefits for the consumer. *Alternative Medicine Review*, **15**(1).
- Crmaric I., Keller M., Krauss J. & Delabays N. (2018).** Efficacy of natural fatty acid based herbicides on mixed weed stands. In: *Tagungsband 28. Deutsche Arbeitsbesprechung Über Fragen Der Unkrautbiologie Und -Bekämpfung*. Braunschweig, Germany, pp. 328–333.
- Cryan J.F. & Dinan T.G. (2012).** Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat. Rev. Neurosci.* **13**, 701–712.
- Dai P., Hu P., Tang J., Li Y. & Li C. (2016).** Effect of glyphosate on reproductive organs in male rat. *Acta Histochem* **118**(5), 519-26.
- Dallegrave E, Mantese FD, Oliveira RT, Andrade AJM, Dalsenter PR, Langeloh A. (2007).** Preand postnatal toxicity of the commercial glyphosate formulation in Wistar rats. *Arch Toxicol.* **81**(9):665–673.
- Dayan F. E., Barker A., Bough R., Ortiz M., Takano H., & Duke S. O. (2019).** Herbicide mechanisms of action and resistance, p 23-35.
- Dechartres J., Pawluski J. L., Gueguen M. M., Jablaoui A., Maguin E., Rhimi M., & Charlier T. D. (2019).** Glyphosate and glyphosate-based herbicide exposure during the peripartum period affects maternal brain plasticity, maternal behaviour and microbiome. *Journal of Neuroendocrinology*, **31**(9), e12731.
- Derting C.W. (1987).** Wiper application, in *Methods of Applying Herbicides*, ed. by McWhorter C and Gebhardt MR. Weed Sci. Soc. Amer. Champaign, IL, USA, pp. 207-229.
- Dill G.M., Sammons R.D., Feng P.C.C., Kohn F., Kretzmer K., Mehrsheikh A., Bleeke M., Honegger J.L., Farmer D., Wright D. & Hauptfear E.A. (2010).** Glyphosate: discovery, development, applications, and properties. Chapter 1. In: Nandula VK (ed) *Glyphosate resistance in crops and weeds: history, development, and management*. Wiley, New York, pp 1–33.
- DOF-Diario. (2020).** Oficial de la Federación. Decreto del 31 de diciembre
- Donald W.W. (2006).** Mowing for weed management. In: Singh, H.P., Batish, D.R., Kohli, R.K. (Eds.), *Handbook of Sustainable Weed Management*. Food Products Press, Binghamton, NY, pp. 329–372.
- Donato R., Cannon B. R., Sorci G., Riuzzi F., Hsu K., Weber D. J. & Geczy C. L. (2013).** 'Functions of S100 proteins', *Curr Mol Med*, **13**(1), pp. 24-57.
- Dorlach T. & Gunasekara S. (2023).** The politics of glyphosate regulation: lessons from Sri Lanka's short-lived ban. *Global Health* **19**, 84 .
- Duke S. O. & POWLES S. B. (2008).** Glyphosate: a once-in-a-century herbicide. *Pest management science*, vol **64**, p. 319-325.
- Duke S. O. 2020.** «Glyphosate : environmental fate and impact», *Weed Science*, vol. 68, no 3, **28**, p. 201–207.
- Duke S.O. & Dayan F.E. (2011).** 4.03 - Bioactivity of Herbicides, Editor: Murray Moo-Young, *Comprehensive Biotechnology (Second Edition)*, Academic Press, Pages 23–35.
- Duke S.O. & Heap I. (2017).** Evolution of weed resistance to herbicides. What have we learned after 70 years? In *Biology, Physiology and Molecular Biology of Weeds*, ed. by Jugulam M, CRC Press, Boca Raton, FL, pp. 63–86.
- Duke S.O. (1988).** Glyphosate, in *Herbicides: Chemistry, Degradation, and Mode of Action*, Vol. **3**, ed. by Kearney PC and Kaufman DD. Marcel Dekker, Inc, New York, NY, Ch. 1, pp. 1-70.
- Duke S.O. (2015).** Perspectives on transgenic, herbicide-resistant crops in the USA almost 20 years after introduction. *Pest Manag Sci* **71**:652-657.

- Duke S.O. (2018).** The history and current status of glyphosate. *Pest management science*. May; **74**(5):1027-34.
- ECHA (2017).** European Chemicals Agency. <https://echa.europa.eu/-/glyphosate-not-classified-as-a-carcinogen-by-echa>. Consulté le 02/06/2024
- ECHA (2021).** European Chemicals Agency. Proposing Harmonised Classification and Labelling at EU Level of Glyphosate. Available online <https://echa.europa.eu/documents/10162/2f8b5c7f-030f-5d3a-e87e-0262fb392f38> .
- EFSA (2009).** European Food Safety Authority. Rapport de synthèse communautaire sur les tendances et les sources des zoonoses et des agents zoonotiques dans l'Union européenne en 2007. *EFSA J* **223** : 1–320.
- EFSA (2015a).** European Food Safety Authority. Final addendum to the Renewal Assessment Report - public version. Risk assessment provided by the rapporteur Member State Germany and co-rapporteur Member State Slovakia for the active substance GLYPHOSATE according to the procedure for the renewal of the inclusion of a second group of active substances in Annex I to Council Directive 91/414/EEC laid down in Commission Regulation (EU) No. 1141/2010. October 2015.
- EFSA (2015b).** European Food Safety Authority. Peer Review of pesticide risk assessment of the active substance glyphosate. *EFSA Journal* (**11**): 4302.
- EFSA (2015c).** European Food Safety Authority. <https://www.efsa.europa.eu/en>
- EFSA (2016).** European Food Safety Authority. Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance glyphosate. *EFSA J.*, 13.
- Eker S., Ozturk L., Yazici A., Erenoglu B., Römheld V. & Cakmak I. (2006).** L'application foliaire du glyphosate réduit considérablement l'absorption et le transport du fer et du manganèse dans les plantes de tournesol (*Helianthus annuus* L.) *J. Agr. Chimie alimentaire.* , **54** (26) (2006) , p10019 -10025.
- El-Shenawy N. S. (2009).** Oxidative stress responses of rats exposed to Roundup and its active ingredient glyphosate. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* **28**, 379–385.
- English L. M. (2005).** Organic gardening: natural insecticides. Cooperative Extension Service, College of Agriculture and Home Economics, New Mexico State University. To lessen the toxic effects, the Pesticides should be sprayed uniformly in the field of crops and the Pesticides formulations should be chemically synthesized in such a medium where these could degrade to the less toxic constituents after a certain period.
- Epi Suite. (2012).** Glyphosate. EPI Suite™-Estimation Program Interface. Suite version 4.11. Washington, DC: U.S. Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics. <https://www.epa.gov/tsca-screening-tools/epi-suitetm-estimation-program-interface>. March 2, 2017.
- European Commission (E.C.) (2002).** Review report for the active substance glyphosate. Finalised in the Standing Committee on Plant Health at its meeting on 29 June 2001 in view of the inclusion of mecoprop in Annexe I of Directive 91/414/EEC. 6511/VI/99-Final. (January 2002). . European Commission Directorate-General Health and Consumer Protection (DG SANCO) - Unit E1 Legislation relating to crop products and animal nutrition
- European Commission (E.C.) (2003).** Review report for the active substance paraquat glyphosate. Health & Consumer Protection Directorate-General, European Commission, Brussels.
- Evens A.M. & Blum K.A (Eds.). (2015).** Non-Hodgkin Lymphoma: Pathology, Imaging, and Current Therapy, Vol. **165** Springer.
- Fan M. M. & Raymond L. A. (2007).** 'N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor function and excitotoxicity in Huntington's disease', *Prog Neurobiol*, **81**(5-6), pp. 272-93.

Références bibliographiques

- FAO (2004).** Résidus de pesticides dans les aliments - 2004 : Évaluations toxicologiques ; Programme international sur la sécurité chimique, Organisation mondiale de la santé, Organisation pour l'alimentation et l'agriculture : Rome, Italie.
- FAO (2011).** Résidus de pesticides dans les aliments - 2011 : Évaluations toxicologiques ; Programme international sur la sécurité chimique, Organisation mondiale de la santé, Organisation pour l'alimentation et l'agriculture : Genève, Suisse, pp. 373-385.
- FAO/WHO (2016).** Pesticide Residues in Food; FAO/WHO: Rome, Italy, 2016.
- Ferrero A., Fogliatto S. & Vidotto F., (2018).** Possibili alternative al glifosato nelle colture erbacee. In: Atti del XXI Convegno S.I.R.F.I. Presented at the Infestanti emergenti eriduzione di disponibilita` di erbicidi, S.I.R.F.I., Bari, Italy, pp. 175–208
- Fogliatto S., Ferrero A., & Vidotto F. (2020).** Current and future scenarios of glyphosate use in Europe: Are there alternatives?. *Advances in agronomy*, **163**, 219-278.
- Folmar L. C., Sanders H.O. & Julin A.M. (1979).** «Toxicity of the herbicide glyphosate and several of its formulations to fish and aquatic invertebrates», *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, vol. **8**, no 3, p. 269–278.
- Fontana L. (2018)** Interventions to promote cardiometabolic health and slow cardiovascular ageing. *Nat Rev Cardiol* **15**(9):566–577.
- Ford B., Bateman L.A., Gutierrez-Palominos L., Park R., & Nomura D. K. (2017).** Mapping proteome-wide targets of glyphosate in mice. *Cell chemical biology*, **24**(2), 133-140.
- Franz J. E., Mao M. K. & Sikorski J. A. (1997).** Glyphosate: a unique global herbicide. pp. 564-653.
- Freire C. & Koifman S. (2013).** 'Pesticides, depression and suicide: a systematic review of the epidemiological evidence', *Int J Hyg Environ Health*, **216**(4), pp. 445-60.
- Fukumoto S., Tatewaki M., Yamada T., Fujimiya M., Mantyh C., Voss M., Eubanks S., Harris M., Pappas T.N. & Takahashi T. (2003).** Short-chain fatty acids stimulate colonic transit via intraluminal 5-HT release in rats. *Amer J Phys Regul Integr Comp Phys*. **284**, 1269–1276.
- Fyhrquist F., Saijonmaa O. & Strandberg T. (2013).** The roles of senescence and telomere shortening in cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol* **10**(5):274–283.
- Gasnier C., Dumont C., Benachour N., Clair E., Chagnon M. C. & Séralini G. E. (2009).** Glyphosate-based herbicides are toxic and endocrine disruptors in human cell lines. *Toxicology* **262**, 184-191.
- Gawarammana B.I. & Buckley A.N. (2010).** Medical management of paraquat and glyphosate ingestion. *British Journal of Pharmacology*, **72** (5).
- Ge X., d'Avignon D. A., Ackerman J. J. & Sammons R. D. (2010).** Rapid vacuolar sequestration: the horseweed glyphosate resistance mechanism. *Pest Management Science: formerly Pesticide Science*, **66**(4), 345-348.
- Ghisi N.C., Oliveira E.C. & Prioli A.J. (2016).** Does exposure to glyphosate lead to an increase in the micronuclei frequency? A systematic and meta-analytic review, *Chemosphere* **145** 42–54.
- Gill J.P.K. & Sethi N, Mohan A. (2017)** Analysis of the glyphosate herbicide in water, soil and food using derivatising agents. *Environ. Chem. Lett*, **15**, 85–100.
- Glass R.L. (1987).** Adsorption of glyphosate by soils and clay minerals. *J Agric Food Chem* **35**(4):497-500.
- Gomes M.P. & Juneau P. (2016a)** Oxidative stress in duckweed (*Lemna minor* L.) induced by glyphosate: Is the mitochondrial electron transport chain a target of this herbicide? *Environ Pollut.* 2016 Nov; **218** :402-409.

- Gomes M.P., Le Manac'h S.G., Maccario S., Labrecque M., Lucotte M. & Juneau P. (2016b).** Differential effects of glyphosate and aminomethylphosphonic acid (AMPA) on photosynthesis and chlorophyll metabolism in willow plants. *Pestic. Biochem. Physiol.* **130**, 65-70.
- Gomes M.P., Smedbol E., Chalifour A., Henault E.L., Labrecque M., Lepage L., Lucotte M. & Juneau P. (2014).** Alteration of plant physiology by glyphosate and its by-product aminomethylphosphonic acid (AMPA), an overview. *J. Exp. Bot.* **65**, 4691-4703.
- Gomez A. L., Altamirano G. A., Leturia J., Bosquiazzo V. L., Muñoz-de-Toro M. & Kass L. (2019).** Male mammary gland development and methylation status of estrogen receptor alpha in Wistar rats are modified by the developmental exposure to a glyphosate-based herbicide. *Molecular and cellular endocrinology*, **481**, 14-2
- Gonçalves B.B., Nascimento N.F., Santos M.P., Bertolini R.M., Yasui G.S. & Giaquinto P.C. (2018).** Low concentrations of glyphosate-based herbicide cause complete loss of sperm motility of yellowtail tetra fish *Astyanax lacustris*. *J Fish Biol.* **92**(4):1218–1224.
- Gonzalez I.J.L. & Pedraza V. (2018).** The Most Important Management Options for Olive Orchards in Spain. IWM PRAISE-Inspiration Sheets 3.
- Grandcoin A., Piel S. & Baurès E. (2017)** «AminoMethylPhosphonic acid (AMPA) in natural waters : Its sources, behavior and environmental fate», *Water Research*, vol. **117**, p. 187–197.
- Green J.M. (2017).** The rise and future of glyphosate and glyphosate-resistant crops. *Pest Manag Sci.*
- Gros L. & Ruecker F. (1990).** Étude chronique du glyphosate administré dans l'alimentation des rats albinos. Rapport non publié no. MSL-10495 RD 1014, soumis à l'Agence américaine de protection de l'environnement par Monsanto Agricultural Company. Décision d'éligibilité à la réinscription (RED) Glyphosate ; EPA-738-F-93-011 ; Agence américaine de protection de l'environnement, Bureau de la prévention, des pesticides et des substances toxiques, Bureau des programmes de pesticides, US Government Printing Office : Washington, DC, 1993.
- Guyton K.Z., Loomis D., Grosse Y., El Ghissassi F., Benbrahim T. L., Guha N., Scoccianti C., Mattock H. & Straif, K. (2015).** Carcinogenicity of tetrachlorvinphos, parathion, malathion, diazinon, and glyphosate. *Lancet Oncol.* **16**, 490–491.
- Guyton K.Z., Rusyn I., Chiu W.A et al. (2018).** Application of the key characteristics of carcinogens in cancer hazard identification, *Carcinogenesis* **39** (4) 614–622.
- Hammermeister A.M. (2016).** Organic weed management in perennial fruits. *Sci. Hortic.* **208**, 28–42. Recent advances in organic horticulture technology and management.
- Hammerschmidt R. (2018).** How glyphosate affects plant disease development: it is more than enhanced susceptibility. *Pest management science*, **74**(5), 1054-1063.
- Han J., Moon H., Hong Y., Yang S., Jeong W. J., Lee K. S. & Chung H. (2016).** Determination of glyphosate and its metabolite in emergency room in Korea. *Forensic science international*, **265**, 41-46.
- Han S. K., Jeong J., Yeom S., Ryu J., & Park S. (2010).** Use of a lipid emulsion in a patient with refractory hypotension caused by glyphosate-surfactant herbicide. *Clinical Toxicology*, **48**(6), 566-568.
- Haney R.L., Senseman S.A., Hons F.M., Zuberer D.A. (2000).** Effet du glyphosate sur l'activité microbienne et la biomasse du sol Scie aux mauvaises herbes. , **48** (1) (2000) , pages 89 à 93.
- Hanke I., Wittmer I., Bischofberger S., Stamm C. & Singer H. (2010).** Relevance of urban glyphosate use for surface water quality. *Chemosphere*. **81**:422–429.)

Références bibliographiques

- Harayashiki C.A.Y., Junior A.S.V., Machado A.A.S., Cabrera L.C., Primel E., Bianchini A. & Corcini C.D. (2013).** Toxic effects of the herbicide Roundup in the guppy *Poecilia vivipara* acclimated to fresh water. *Aquat. Toxicol.* **142** (143), 176–184.
- Heap I. & Duke S.O. (2018).** Overview of glyphosate-resistant weeds worldwide. *Pest Manag.Sci.* **74**, 1040–1049.
- Heap I. & ISHRW. (2017)** [Online].Internet. Tuesday, June 6, 2017.
- Heap I. (2014).** The International Survey of Herbicide Resistant Weeds. <http://www.weedscience.org/Summary/Species.aspx>. Consulté le 20/05/2024.
- Helander M., Saloniemi I. & Saikkonen K. (2012)** Glyphosate in northern ecosystems. *Trends in Plant Science* **17**, 569–574.
- Hermes-Lima M. & Storey K.B. (1993).** In vitro oxidative inactivation of glutathione S-transferase from a freeze tolerant reptile. *Mol. Cell. Biochem.* **124**, 149–158.
- Herrmann K. M. & Weaver L.M. (1999)** «THE SHIKIMATE PATHWAY», *Annual Review of Plant Physiology and Plant Molecular Biology*, vol. **50**, no 1, p. 473– 503.
- Heu C., Berquand A., Elie-Caille C. & Nicod L. (2012).** Glyphosate-induced stiffening of HaCat keratinocytes, a Peak Force Tapping study in living cells. *J Struc Biol* **178**:1-7.
- Hokanson R., Fudge R., Chowdhary R. & Busbee D. (2007)** Alteration of estrogen-regulated gene expression in human cells induced by the agricultural and horticultural herbicide glyphosate. *Hum Exp Toxicol* **26**: 747–752.
- Hori Y., Fujisawa M., Shimada K. & Hirose Y. (2003).** Determination of the herbicide glyphosate and its metabolite in biological specimens by gas chromatography-mass spectrometry. A case of poisoning by roundup herbicide. *J. Anal. Toxicol.* **27** (3), 162-166.
- Hosgood H.D.,Gunter M.J.,Murphy N.,Rohan T.E. (2018).** Strickler, The relation of obesity-related hormonal and cytokine levels with multiple myeloma and Non-Hodgkin lymphoma, *Front. Oncol.* **8** 103.
- Houf K. & Stephan R. (2007)** Isolement et caractérisation du pathogène émergent d'origine alimentaire *Arcobacter* à partir des selles humaines. *Méthodes J Microbiol* **68** : 408-413
- Huang Y. J., Lane H. Y. & Lin C. H. (2017)** 'New Treatment Strategies of Depression: Based on Mechanisms Related to Neuroplasticity', *Neural Plast*, 2pp. 4605971.
- IARC. (2017)** Glyphosate. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans-Volume 112: Some Organophosphate Insecticides and Herbicides; Agência Internacional para a Investigação do Cancro: Lyon, France, Volume **112**, pp. 321–412.
- INERIS (2020).** Institut national de l'environnement industriel et des risques. GLYPHOSATE ET SES PRINCIPAUX COMPOSES, Verneuil-en-Halatte : Ineris - 181229 - v2.0, 27/03/2020.
- INRS, I. N. (2019).** Glyphosate Fiche toxicologique n°273. Récupéré sur https://www.inrs.fr/dms/ficheTox/FicheFicheTox/FICHETOX_273-1/FicheTox_273.pdf.
- INSERM (2016).** Institut national de la santé et de la recherche médicale. Microbiote intestinal (flore intestinale) Une piste sérieuse pour comprendre l'origine de nombreuses maladies. Récupéré sur : <https://www.inserm.fr/dossier/microbiote-intestinal-flore-intestinale/> . Consulté le 13/05/2024.
- IPCS (1994).** Environmental health criteria **159** : Glyphosate. International Program on Chemical Safety. World Health Organisation. OMS.
- Isolauri E., Sutas Y., Kankaanpaa P et al., (2001)** Probiotiques : effets sur l'immunité. *Am J Clin Nutr* **73** : 444-450.

Références bibliographiques

- Jessy L. D. (2021).** Ecotoxicité directe et transgénérationnelle du glyphosate seul ou associé à des co-formulants sur la santé de la truite arc-en-ciel (*Oncorhynchus mykiss*) : reproduction, immunité et défenses antioxydantes. Biologie animale. Université de Bretagne occidentale - Brest, Français.
- Johansson H.K.L., Schwartz C.L., Nielsen L.N., Boberg J., Vinggaard A.M., Bahl M.I. & Svingen T. (2018).** Exposure to a glyphosate-based herbicide formulation, but not glyphosate alone, has only minor effects on adult rat testis. *Reprod Toxicol Elmsford N.* **82**:25–31.
- Kato I., Koenig K.L., Shore R.E., Baptiste M.S., Lillquist P.P., Frizzera G., Burke J.S. & Watanabe H. (2002)** Use of anti-inflammatory and non-narcotic analgesic drugs and risk of non-Hodgkin's lymphoma (NHL) (United States), *Cancer causes & control : CCC*, **13** 965–974. [PubMed] [Google Scholar]
- Kehlenbeck H., Saltzmann J., Schwarz J. & Zwerger P. (2016).** Economic assessment of alternatives for glyphosate application in arable farming. In: *Tagesband 27. Deutsche Arbeitsbesprechung Über Fragen Der Unkrautbiologie Und -Bekämpfung*. Braunschweig, Germany. p. 11.
- Kemi, 2006.** Annex: Notification of final regulatory action on paraquat-glyphosate, Sweden. Rotterdam Convention On the Prior Informed Consent Procedure for Certain Hazardous Chemicals and Pesticides in International Trade, Chemical Review Committee, Fifth meeting, Rome, 23-27 March, 2009. UNEP / FAO / RC / CRC.5 / 8
- Kim Y.H., Lee J.H., Hong C.K., et al. (2014).** Heart rate-corrected QT interval predicts mortality in glyphosate-surfactant herbicide-poisoned patients. *Am J Emerg Med* **32**(3):203-207.
- Knezevich A. & Hogan G. (2019)** A Chronic Feeding Study of Glyphosate (Roundup Technical) in Mice: Project No. 77-2061: Monsanto Report BDN-77-420. 1983 (Unpublished results).
- Kowaltowski A.J. & Vercesi A.E. (1999).** Mitochondrial damage induced by conditions of oxidative stress. *Free Radic. Biol. Med.* **26**, 463-471.
- Krieger R. I., Brutsche K.P., Crosby H. R. & Krieger A. D. (2003).** Reduction of pesticide residues of fruit using water only or plus Fit™ Fruit and Vegetable Wash. *Bulletin of environmental contamination and toxicology*, **70**(2), 0213-0218.
- Kudsk P & Mathiassen S. K. (2020)** Pesticide regulation in the European Union and the glyphosate controversy. *Weed Sci.* **68**, 214–222.
- Kuklinsky-Sobral J., Araújo W.L., Mendes R., Pizzirani-Kleiner A.A., Azevedo J.L et al. (2005)** Isolation and characterization of endophytic bacteria from soybean (*Glycine max*) grown in soil treated with glyphosate herbicide *Plant Soil*, **273** (1–2), pp. 91-99.
- Kumar D. (2019).** Carcinogenicity Study with Glyphosate Technical in Swiss Albino Mice, Toxicology Department, Rallis Research Centre, Rallis India Limited, Bangalore, India. Data owner: Feinchemie Schwebda GmbH, Study no.:Toxi:1559.CARCI-M. 2001, (Unpublished results).
- Lagacherie P., Coulouma G., Ariagno P., Virat P., Boizard H. & Richard G. (2006).** Spatial variability of soil compaction over a vineyard region in relation with soils and cultivation operations. *Geoderma* **134**, 207–216.
- Lancaster S.H., Hollister E.B., Senseman S.A. & Gentry T.J. (2010).** Effets des applications répétées de glyphosate sur la composition de la communauté microbienne du sol et la minéralisation du glyphosate. *Gestion des nuisibles Sci* **66** : 59-64
- Lee C.H., Shih C.P., Hsu K.H., Hung D.Z. & Lin C.C. (2008).** The early prognostic factors of glyphosate-surfactant intoxication. *Am J Emerg Med*; **26**(3):275-81.

- Lee J. W., Choi Y. J., Park S., Gil H. W., Song H. Y. & Hong S. Y. (2017).** 'Serum S100 protein could predict altered consciousness in glyphosate or glufosinate poisoning patients', *Clin Toxicol (Phila)*, **55**(5), pp. 357-359.
- Levine H, Jørgensen N, Martino-Andrade A, Mendiola J, Weksler-Derri D, Mindlis I, Pinotti R, Swan SH. (2017).** Temporal trends in sperm count: a systematic review and meta-regression analysis. *Hum Reprod Update*. **23**(6):646–659.
- Li Q., Lambrechts M.J., Zhang Q., Liu S., Ge D et al. (2013).** Glyphosate and AMPA inhibit cancer cell growth through inhibiting intracellular glycine synthesis. *Drug Des Devel Ther* **7**: 635–643.
- Lioi M.B., Scarfi M.R., Santoro A, Barbieri R., Zeni O., Berardino D.D. & M.V. Ursini M.V. (1998)** Genotoxicity and oxidative stress induced by pesticide exposure in bovine lymphocyte cultures in vitro, *Mutat. Res.* **403** 13–20.
- Livingston M., Fernandez-Cornejo J., Unger J., Osteen C., Schimmelpfennig D., Park T et al. (2015)** The economics of glyphosate resistance management in corn and soybean production. USDA-ERS, ERR-184, Washington, DC, 54 pp.
- Liz O. C.V. L., Cattani D., Heinz R. C. E., Pierozan P., Zanatta L. & Benedetti P.E. (2013).** Roundup disrupted male reproductive functions by triggering calcium-mediated cell death in rat testis and sertoli cells. *Free Radic. Biol. Med.* **65**, 335–346.
- Lock E.A. & Wilks M.F. (2010).** Glyphosate. In: Kreiger RI (ed.), *Hayes' Handbook of Pesticide Toxicology* (3.ed.) ,pp. 1767 - 1823, Elsevier Inc.
- Loddo D., Allegri A., Bartolini D. & Sattin M. (2018).** Gestione delle infestanti nei fruttiferi: vite, olivo e altre colture arboree. In: *Atti Del XXI Convegno S.I.R.F.I. Presented at the Infestanti emergenti e riduzione di disponibilita` di erbicidi, S.I.R.F.I., Bari, Italy*, pp. 163–174.
- Lopes F. M., Sandrini J. Z. & Souza M. M. (2018).** Toxicity induced by glyphosate and glyphosate-based herbicides in the zebrafish hepatocyte cell line (ZF-L). *Ecotoxicology and environmental safety*, **162**, 201-207.
- Lopes F.M., Caldas S.S., Primel E.G., Da Rosa C.E. (2017).** Glyphosate Adversely Affects Danio rerio Males: Acetylcholinesterase Modulation and Oxidative Stress. *Zebrafish*. 2017 Apr; **14** (2):97-105.
- Lopes F.M., Junior A.S.V., Corcini C.D., Silva A.D., Guazzelli V.G., Tavares G. & Da Rosa C.E. (2014).** Effect of glyphosate on the sperm quality of zebrafish Danio rerio. *Aquat. Toxicol.* **155**, 322–326.
- Lozano V.L., Defarge N., Rocque L-M., et al. (2018).** Sex-dependent impact of Roundup on the rat gut microbiome. *Toxicol Rep* **5**:96–107.
- Lupi, L., Miglioranza K. S., Aparicio V. C., Marino D., Bedmar F. & Wunderlin D. A. (2015).** Occurrence of glyphosate and AMPA in an agricultural watershed from the southeastern region of Argentina. *Science of the Total Environment*, vol **536**, p. 687-694.
- Maccario S. (2020).** Risque de persistance et impact sur les fonctions du sol des herbicides à base de glyphosate en grandes cultures de maïs et soya.
- Maggi F., Cecilia D., Tang F.H.M. & McBratney A. (2020).** The global environmental hazard of glyphosate use. *Sci Total Environ* **717**:137167.
- Mahendrakar K., Venkategowda P. M., Rao S. M., & Mutkule D. P. (2014).** Glyphosate surfactant herbicide poisoning and management. *Indian journal of critical care medicine: peer-reviewed, official publication of Indian Society of Critical Care Medicine*, **18**(5), 328.

- Maibach H. (1983).** Roundup formulation. Elimination and dermal penetration in monkeys. University of California, 1983, n°81.
- Manservigi F., Lesseur C., Panzacchi S., Mandrioli D., Falcioni L., Bua L., ... & Belpoggi F. (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. *Environmental Health*, **18**, 1-16.
- Mao Q., Manservigi F., Panzacchi S., Mandrioli D., Menghetti I., Vornoli A., Bua L., Falcioni L., Lesseur C., Chen J., Belpoggi F. & Hu J. (2018).** The Ramazzini Institute 13-week pilot study on glyphosate and Roundup administered at human-equivalent dose to Sprague Dawley rats: effects on the microbiome, *Environ. Health Global Access. Sci. Sour.*
- Masiol M., Gianni` B. & Prete M. (2018).** Herbicides in river water across the northeastern Italy: occurrence and spatial patterns of glyphosate aminomethylphosphonic acid, and glufosinate ammonium. *Environ. Sci. Pollut. Res.* **25**, 24368–24378.
- Mazat J. P., Devin A. & Ransac S. (2020).** Modelling mitochondrial ROS production by the respiratory chain. *Cellular and Molecular Life Sciences*, **77** (3), 455-465.
- McBean (2011)** Glyphosate. In: Tomlin CDS, ed. *The e-pesticide manual*. Version 5.1. Surrey, UK: British Crop Protection Council.
- Meftaul I.M., Venkateswarlu K., Dharmarajan R., Annamalai P., Asaduzzaman M., Parven A et al., (2020)** Controversies over human health and ecological impacts of glyphosate: is it to be banned in modern agriculture? *Environ Pollut* **263**:114372.
- Menéndez-Helman R.J., Ferreyroa G.V, Dos S.A. M. & Salibián A. (2012).** "Le glyphosate comme inhibiteur de l'acétylcholinestérase chez *Cnesterodon decemmaculatus*" . *Taureau. Environ. Contam. Toxicol.* **88**, 6-9.
- Menkes D. B., Temple W. A. & Edwards I. R. (1991).** Intentional self-poisoning with glyphosate containing herbicides. *Hum. Exp. Toxicol.* **10**, 103–107.
- Merema`e K., Roasto M., Tamme T., Ivanova M., Liisa M et al. (2010)** In-vitro-Studie u`ber die antimikrobielle Wirkung von ausgewa`hlten Probiotika kombiniert mit Pra`biotika auf *Campylobacter jejuni*. *Archiv fu`r Lebensmittelhygiene* **61**(4):125–164.
- Mesnage R. & Antoniou M.N. (2017).** «Facts and Fallacies in the Debate on Glyphosate Toxicity», *Frontiers in Public Health*, vol. **5**, no November, p. 1–7.
- Mesnage R., Benbrook C. & Antoniou M.N. (2019)** «Insight into the confusion over surfactant coformulants in glyphosate-based herbicides», *Food and Chemical Toxicology*, vol. **128**, no January, p. 137–145.
- Mesnage R., Bernay B. & Séralini G. E. (2013).** Ethoxylated adjuvants of glyphosate based herbicides are active principles of human cell toxicity. *Toxicology* **313**, 122-128.
- Mesnage R., Phedonos A., Biserni M., Arno M., Balu S et al. (2017)** Evaluation of estrogen receptor alpha activation by glyphosate-based herbicide constituents. *Food Chem Toxicol* **108**: 30–42.
- Mesnage, R., Defarge, N., Spiroux de Vendomois, J. & Seralini, G. E. (2015).** Potential toxic effects of glyphosate and its commercial formulations below regulatory limits. *Food Chem Toxicol* **84**, 133-153.
- Miladinovic T., Nashed M. G. & Singh G. (2015).** 'Overview of Glutamatergic Dysregulation in Central Pathologies', *Biomolecules*, **5**(4), pp. 3112-41.
- Miller A., Gervais J.A., Luukinen B., Buhl K. & Stone D. (2010).** Glyphosate Technical Fact Sheet; National Pesticide Information Center, Oregon State University Extension Services.

Références bibliographiques

- Mlyniec K. (2015).** 'Zinc in the Glutamatergic Theory of Depression', *Curr Neuropharmacol*, **13**(4), pp. 505-13.
- Montanaro G., Xiloyannis C., Nuzzo V. & Dichio B. (2017).** Orchard management, soil organic carbon and ecosystem services in Mediterranean fruit tree crops. *Sci. Hortic.* **217**, 92–101.
- Moon J. M., Chun B. J., Cho Y. S., Lee, S. D., Hong Y. J., Shin M. H. & Ryu H. H. (2018).** Cardiovascular effects and fatality may differ according to the formulation of glyphosate salt herbicide. *Cardiovascular toxicology*, 99-107.
- Motekaitis R.J. & Martell A.E. (1985)** Formation de chélates métalliques par la N -phosphonométhylglycine et les ligands associés. *J Coord Chem* **14** : 139-149
- Myers J. P., Antoniou M. N., Blumberg B., Carroll L., Colborn T., Everett L. G., ... & Benbrook C. M. (2016).** Concerns over use of glyphosate-based herbicides and risks associated with exposures: a consensus statement. *Environmental Health*, **15**(1), 19.
- Nakashima K., Yoshimura T., Mori H., Kawaguchi M., Adachi S., Nakao T. & Yamazaki F. (2002).** Effects of pesticides on cytokines production by human peripheral blood mononuclear cells—fenitrothion and glyphosate, *J. Toxicol.* **15** 159–165.
- NASS. (2014).** U.S. soybean industry: glyphosate effectiveness declines, NASS highlights No. 2014-1. [http://www.nass.usda.gov/Surveys/Guide to NASS Surveys/Ag Resource Management/ARMS Soybeans Factsheet/index.asp](http://www.nass.usda.gov/Surveys/Guide%20to%20NASS%20Surveys/Ag%20Resource%20Management/ARMS%20Soybeans%20Factsheet/index.asp)
- Nielsen L.N., Roager H.M., Casas M.E., et al. (2018).** Glyphosate has limited short-term effects on commensal bacterial community composition in the gut environment due to sufficient aromatic amino acid levels. *Environ Pollut* **233**:364–376.
- NPIC. (2019).** Glyphosate Technical Fact Sheet. <http://npic.orst.edu/factsheets/archive/glyphotech.html>. Consulté: 28/05/2024.
- NSE (2014).** Nova Scotia Environment. Environmental Quality Standards for Contaminated Sites Rationale and Guidance Document.
- NTP. 1992.** NTP technical report on the toxicity studies of glyphosate (CAS No. 1071-83-6) administered in dosed feed To F344/N rats and B6C3F1 mice. Toxicity Report Series, No. **16**. National Toxicology Program, U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health.
- O'neil M.J., Heckelman P.E., Dobbelaar P.H., et al. (2013).** Glyphosate. In: *The Merck index*. Cambridge, UK: The Royal Society of Chemistry.
- Oliveira P. C., Maximiano E. M., Oliveira P. A., Camargo J. S., Fiorucci A. R. & Arruda G. J. (2018).** Direct electrochemical detection of glyphosate at carbon paste electrode and its determination in samples of milk, orange juice, and agricultural formulation. *Journal of Environmental Science and Health, Part B*, **53**(12), 817-823.
- Olorunsogo O. O. (1990).** Modification of the transport of protons and Ca²⁺ ions across mitochondrial coupling membrane by N-(phosphonomethyl) glycine. *Toxicology* **61**, 205-209.
- O'Mahony S.M., Marchesi J.R., Scully P., Codling C., Ceolho A.M., Quigley E.M., Cryan J.F. & Dinan, T.G. (2009).** Early life stress alters behavior, immunity, and microbiota in rats: implications for irritable bowel syndrome and psychiatric illnesses. *Biol. Psychiatry* **65**, 263–267.
- Orlach. T. & Gunasekara S. (2023).** The politics of glyphosate regulation: lessons from Sri Lanka's short-lived ban. *Globalization and Health*, vol. **19**, no 1, p. 84.

- Ørum J. E., & Holtze M. S. (2017).** Bekæmpelsesmiddelstatistik 2014: Behandlingshyppighed og pesticidbelastning baseret på salgsstatistik og sprøjtejournaldata. Miljøstyrelsen. Orientering fra Miljøstyrelsen, (17).
- Palma B.C., Vazquez G.J., Travlos I., Tataridas A., Kanatas P., Domínguezvalenzuela J. & Prado D.R. (2020).** «Effect of Adjuvant on Glyphosate Effectiveness, Retention, Absorption and Translocation in *Lolium rigidum* and *Conyza canadensis*», *Plants*, vol. 9, no 3, p. 297.
- Pannacci E., Lattanzi B. & Tei F. (2017).** Non-chemical weed management strategies in minor crops: a review. *Crop Prot.* 96, 44–58.
- Parrón T., Requena M., Hernández A. F. & Alarcón R. (2011).** 'Association between environmental exposure to pesticides and neurodegenerative diseases', *Toxicol Appl Pharmacol*, 256(3), pp. 379-85.
- Parvez S., Gerona R.R., Proctor C., Friesen M., Ashby J.L., Reiter J.L., Lui Z. & Winchester P.D. (2018).** Glyphosate exposure in pregnancy and shortened gestational length: a prospective Indiana birth cohort study. *Environ Health.* 17(1):23.
- Paz Y.M.C., Sanchez M.E., Arevalo M., Munoz M.J., Witte T. & Carrera D.L.G.O. (2007).** Leone, Evaluation of DNA damage in an Ecuadorian population exposed to glyphosate, *Genet. Mol. Biol.* 30, 456–460.
- Peixoto F. (2005).** Comparative effects of the Roundup and glyphosate on mito-chondrial oxidative phosphorylation. *Chemosphere* 61, 1115-1122. Pesticide Effect Determination. Environmental Fate and Effect Division.
- Pereira A. G., Jaramillo M. L., Remor A. P., Latini A., Davico C. E., da Silva M. L., ... & Nazari E. M. (2018).** Low-concentration exposure to glyphosate-based herbicide modulates the complexes of the mitochondrial respiratory chain and induces mitochondrial hyperpolarization in the *Danio rerio* brain. *Chemosphere*, 209, 353-362.
- Pham T. H., Derian L., Kervarrec C., Kernanec P. Y., Jégou B., Smagulova F., & Gely-Pernot A. (2019).** Perinatal exposure to glyphosate and a glyphosate-based herbicide affect spermatogenesis in mice. *Toxicological Sciences*, 169(1), 260-271.
- Piola L., Fuchs J., Oneto M.L., Basack S., Kesten E. & Casabé N. (2013).** Comparative toxicity of two glyphosate-based formulations to *Eisenia andrei* under laboratory conditions *Chemosphere*, 91 (4) (2013), pp. 545-551.
- Pohl H. R., Wohlers D., Chou C.H., Citra M. J., Fay M., Coley C., ... & Ragin-Wilson A. (2019).** Toxicological profile for glyphosate: Draft for public comment.
- Poiger T., Buerge I. J., Bächli A., Müller M. D. & Balmer M. E. (2017).** Occurrence of the herbicide glyphosate and its metabolite AMPA in surface waters in Switzerland determined with on-line solid phase extraction LC-MS/MS. *Environmental Science and Pollution Research*, 24, 1588-1596.
- Polk D.B. & Peek R.M J.R. (2010).** *Helicobacter pylori*: gastric cancer and beyond. *Nat Rev Cancer*.Jun;10(6):403-14.
- Powles S.B. & Yu Q. (2010).** Evolution in action: plants resistant to herbicides. *Annu. Rev.Plant Biol.* 61, 317–347.
- Powles S.B. (2008).** Evolved glyphosate-resistant weeds around the world: lessons to be learnt. *Pest Manag. Sci.* 64, 360–365.
- PPDB. (2018).** Glyphosate. Pesticide Properties Database. <http://sitem.herts.ac.uk/aeru/ppdb/en/Reports/373.htm>. Accessed 5.6.24.

Références bibliographiques

- Priestman M.A., Funke T., Singh I.M et al., (2005).** La 5-Enolpyruvylshikimate-3-phosphate synthase de *Staphylococcus aureus* est insensible au glyphosate. *FEBS Lett* **579**: 728-732
- Priyanto A. D., Saputra D., Rachman F. A., & Sitorus R. J. (2020, June).** Effect of Glyphosate Herbicide on Environmental Health. In *2nd Sriwijaya International Conference of Public Health (SICPH 2019)* (pp. 95-100). Atlantis Press.
- Ravier S., Désert M., Gille G., Armengaud A., Wortham H., & Quivet E. (2019).** Monitoring of Glyphosate, Glufosinate-ammonium, and (Aminomethyl) phosphonic acid in ambient air of Provence-Alpes-Côte-d'Azur Region, France. *Atmospheric environment*, **204**, 102-109.
- Rescigno M. (2014).** Intestinal microbiota and its effects on the immune system. *Cell Microbiol.* 2014 Jul;**16**(7):1004-13.
- Ribaud M. & Bouzahr A. (1994).** Atrazine: Environmental Characteristics and Economics of Management. Agricultural Economics Report No. 699. Washington, DC: U.S. Department of Agriculture, Economic Research Service.
- Richmond M.E. (2018).** Glyphosate: a review of its global use, environmental impact, and potential health effects on humans and other species. *J. Environ. Stud. Sci.* **8**, 416–434.
- Roberts D. M., Buckley N. A., Mohamed F., Eddleston M., Goldstein D. A., Mehrsheikh A., ... & Dawson A. H. (2010).** A prospective observational study of the clinical toxicology of glyphosate-containing herbicides in adults with acute self-poisoning. *Clinical Toxicology*, **48**(2), 129-136.
- Roberts T. R. (1998).** *Metabolic Pathways of Agrochemicals-Part 1: Herbicides and Plant Growth Regulators*; The Royal Society of Chemistry: Cambridge, UK ; pp 396-399.
- Robertson R.R. (2010)** Physiological and biochemical characterization of glyphosate resistant *Ambrosia trifida* L. MS Thesis, Department of Horticulture and Landscape Architecture, Purdue University, West Lafayette.
- Rodrigues N. R. & de Souza A. P. F. (2018).** Occurrence of glyphosate and AMPA residues in soy-based infant formula sold in Brazil. *Food Additives & Contaminants: Part A*, **35**(4), 724-731.
- Rodríguez E. M., Medesani D. A., Canosa I. S., & Avigliano L. (2021).** The effect of glyphosate on the reproduction of estuarine crabs: *Neohelice granulata* as a study model. *Frontiers in Endocrinology*, **12**, 643168.
- Romano M. A., Romano R. M., Santos L. D., Wisniewski P., Campos D. A., de Souza P. B., et al., (2012).** Glyphosate impairs male offspring reproductive development by disrupting gonadotropin expression. *Arch Toxicol*, **86**(4), 663-673.
- Romano R. M., Romano M. A., Bernardi M. M., Furtado P. V. & Oliveira C. A. (2010).** Prepubertal exposure to commercial formulation of the herbicide glyphosate alters testosterone levels and testicular morphology. *Arch Toxicol* **84**(4), 309-317.
- Rothermundt M., Peters M., Prehn J. & Arolt V. (2003).** S100B in brain damage and neurodegeneration. *Microsc. Res. Tech.* **60**, 614–632.
- Ruiz-Toledo J., Castro R., Rivero-Pérez N., Bello-Mendoza R. & Sánchez D. (2014).** Occurrence of glyphosate in water bodies derived from intensive agriculture in a tropical region of Southern Mexico B. *Environ. Contam.Tox.*, **93** (3), pp 289-293.
- Saha P. & Chowdhury S. (2011).** Insight into adsorption thermodynamics. *Thermodynamics*, **16**, 349-364.
- Sahay A. & Hen R. (2007).** 'Adult hippocampal neurogenesis in depression', *Nat Neurosci*, **10** (9), pp. 1110-5.

- Sammons R.D. & Gaines T.A. (2014).** Glyphosate resistance: state of knowledge. *Pest Manag Sci.* 2014 Sep;**70**(9):1367-77.
- Sampson T.R. & Mazmanian S.K. (2015).** Control of brain development, function, and behavior by the microbiome. *Cell Host Microbe* **17**, 565–576.
- Samsel A. & Seneff S. (2013).** Glyphosate's suppression of cytochrome P450 enzymes and amino acid biosynthesis by the gut microbiome: pathways to modern diseases. *Entropy* **15**, 1416–1463.
- Sánchez J.A.A., Varela Junior A.S., Corcini C.D., Da Silva J.C., Primel E.G., Caldas S., Klein R.D. & Martins C.D.M.G. (2017).** Effects of roundup formulations on biochemical biomarkers and male sperm quality of the live bearing *Jenynsia multidentata*. *Chemosphere* **177**, 200–210.
- Sato C., Kamijo Y., Yoshimura K. & Ide T. (2011).** Aseptic meningitis in association with glyphosate-surfactant herbicide poisoning. *Clin. Toxicol.* **49**, 118–120.
- Schimpf M. G., Milesi M. M., Luque E. H. & Varayoud J. (2018).** Glyphosate-based herbicide enhances the uterine sensitivity to estradiol in rats. *Journal of Endocrinology*, **239**(2), 197-213.
- Sergiev I.G., Alexieva V.S., Ivanov S., Moskova I.I. & Karanov E.N. (2006).** The phenylurea cytokinin 4PU-30 protects maize plants against glyphosate action. *Pestic. Biochem. Physiol.* **85**, 139-146.
- Serrano T, Chevrier C, Multigner L, Cordier S, Jégou B. (2013).** International geographic correlation study of the prevalence of disorders of male reproductive health. *Hum Reprod Oxf Engl.* **28**(7):1974–1986.
- Shaner D.L., Lindenmeyer R.B. & Ostlie M.H. (2012).** What have the mechanisms of resistance to glyphosate taught us? *Pest Manag. Sci.* **68**, 3–9.
- Shehata A. A., Schrödl W., Aldin A. A., Hafez H. M., & Krüger M. (2013).** The effect of glyphosate on potential pathogens and beneficial members of poultry microbiota in vitro. *Current microbiology*, **66**, 350-358.
- Shehata A.A., Schrödl W. & Krüger M. (2012).** Le glyphosate supprime l'effet antagoniste d' *Enterococcus* spp. sur *Clostridium botulinum* Anaérobie. Dans : *Tagung der Fachgruppe Bakteriologie und Mykologie*, Leipzig, Allemagne, DVG, pp 181-182.
- Shimada H., Hirai K. I., Simamura E. & Pan J. (1998).** Mitochondrial NADH-quinone oxidoreductase of the outer membrane is responsible for paraquat cytotoxicity in rat's livers. *Arch. Biochem. Biophys* **351**, 75-81.
- Shruti P., Hanchinamani C. & Hadimani H. (2018).** Mulching: a novel boon impacting on soil health and crop production in agriculture. *Int. J. Chem. Stud.* **6**, 3206–3208.
- Smit C.E., Van der Linde P.J. & Scheepmaker J.W.A. (2001).** Glyfosaat - Risicobeoordeling voor het milieu voor de middelen ROUNDUP dRY EN rOUNDUP rEADY TO uSE.
- Soares D., Silva L., Duarte S., Pena A. & Pereira A. (2021).** Glyphosate Use, Toxicity and Occurrence in Food. *Foods.* Nov 12;**10**(11):2785.
- Sprankle P., Meggitt W. F., & Penner D. (1975a).** Adsorption, mobility, and microbial degradation of glyphosate in the soil. *Weed Science*, **23**(3), 229-234.
- Sprankle P., Meggitt W.F. & Penner D. (1975b).** Rapid inactivation of glyphosate in the soil. *Weed Sci* **23**(3):224-228.
- Sritana, N., Suriyo, T., Kanitwithayanun, J., Songvasin, B. H., Thiantanawat, A., & Satayavivad, J. (2018).** Glyphosate induces growth of estrogen receptor alpha positive cholangiocarcinoma cells via non-genomic estrogen receptor/ERK1/2 signaling pathway. *Food and chemical toxicology*, **118**, 595-607.

- Steinmann H. H., Dickeduisberg M., & Theuvsen L. (2012).** Uses and benefits of glyphosate in German arable farming. *Crop Protection*, **42**, 164-169.
- Stur E., Aristizabal P.A.F., Peronni K.C, Agostini L.P., Waigel S., Chariker J., Miller D.M., Thomas S.D., Rezzoug F., Detogni R.S., Reis R.S.D., Silva J.W.A. & Louro I.D. (2019).** Glyphosate-based herbicides at low doses affect canonical pathways in estrogen positive and negative breast cancer cell lines. *PLoS One*. Jul 11;**14**(7):e0219610.
- Szekacs A. & Darvas B. (2012).** Forty years with glyphosate. In : *Herbicides properties, synthesis and control of weeds*. IntechOpen.
- Talbot A. R., Shiao M. H., Huang J. S., Yang S. F., Goo T. S., Wang S. H., ... & Sanford T. R. (1991).** Acute poisoning with a glyphosate-surfactant herbicide ('Roundup'): a review of 93 cases. *Human & experimental toxicology*, **10**(1), 1-8.
- Tarazona J. V., Court-Marques, D., Tiramani, M., Reich, H., Pfeil, R., Istace, F., & Crivellente, F. (2017).** Glyphosate toxicity and carcinogenicity: a review of the scientific basis of the European Union assessment and its differences with IARC. *Archives of toxicology*, **91**, 2723-2743.
- Tarone R. E. (2018).** Conflicts of interest, bias, and the IARC Monographs Program. *Regulatory Toxicology and Pharmacology: RTP*, **98**, A1-A4.
- Tebeau A.S., Alston D.G., Ransom C.V., Black B.L., Reeve J.R. & Culumber C.M. (2017).** Effects of floor vegetation and fertility management on weed biomass and diversity in organic peach orchards. *Weed Technol.* **31**, 404–415.
- Thompson T.S., Van H.J.P. & Limanowka R.E. (2019).** Determination of glyphosate, AMPA, and glufosinate in honey by online solid-phase extraction-liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Food Addit. Contam. Part A Chem. Anal. Control Expo. Risk Assess.* **36**, 434–446.
- Thongprakaisang S., Thiantanawat A., Rangkadilok N., Suriyo T. & Satayavivad J. (2013).** Glyphosate induces human breast cancer cells growth via estrogen receptors. *Food Chem Toxicol* **59**: 129–136.
- Tiesman H. M., Konda S., Hartley D., Chaumont M.C., Ridenour M. & Hendricks S. (2015).** 'Suicide in U.S. Workplaces, 2003-2010: a comparison with non-workplace suicides', *Am J Prev Med*, **48**(6), pp. 674-82.
- Tiwari B., Khawar S. & Tiwari D.N. (2019).** Chapter 15 Pesticides and rice agriculture. *Cyanobacteria*, 303-25.
- Tolwinski N. S. & Wieschaus E. (2004).** Rethinking WNT signaling. *Trends Genet.* **20**, 177–181
- Tosun J. & Varone F. (2021).** Politicizing the use of glyphosate in Europe: comparing policy issue linkage across advocacy organizations and countries. *J Comp Policy Anal Res Pract.* **23**(5–6):607–24.)
- Toy A.D.F. & Uhing E.H. (1964).** Aminomethylenephosphinic acids, salts thereof, and process for their production. United States Patent Office, Patent **3**: 160, 632.
- Traas T.P. & Smit C.E. (2003).** Environmental Risk Limits for aminomethylphosphonic acid (AMPA). RIVM, National Institute of Public Health and the Environment.
- Tsui M.T.K. & Chu L.M. (2003).** Aquatic toxicity of glyphosate-based formulations: comparison between different organisms and the effects of environmental factors. *Chemosphere.* **52**(7): 1189-1197.
- Udeigwe T. K., Teboh J.M., Eze P.N., Stietiya M.H., Kumar V., Hendrix J, Mascagni H.J., Ying T. & Kandakji T.(2015).** «Implications of leading crop production practices on environmental quality and human health», *Journal of Environmental Management*, vol. **151**, p. 267–279.

- Union Européenne (2024).** Le site web officiel de l'Union européenne https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/fr/qanda_23_5793 . Consulté le 31/05/2024
- Uren Webster T.M., Laing L.V., Florance H. & Santos E.M. (2014).** Effects of glyphosate and its formulation, roundup, on reproduction in zebrafish (*Danio rerio*). *Environ Sci Technol.* **48**(2):1271–1279.
- USDA (2014).** National Agricultural Statistics Service. Agricultural chemical usage—field crops and potatoes. <http://usda.mannlib.cornell.edu/MannUsda/viewDocumentInfo.do?documentID=1560>. Accessed
- USEPA (1992).** Data evaluation report. Test material: C14-Glyphosate; specific activity 5mCi/mmole. A study of the plasma and bone marrow levels of glyphosate following the intraperitoneal administration in the rat. Glyphosate-List A chemical for reregistration-rereview of toxicology studies for acceptability. HED pages 77–80. U.S. Environmental Protection Agency.
- USEPA (1993).** Reregistration Eligibility Decision (RED): Glyphosate; EPA-738-R-93-014; U.S. Environmental Protection Agency, Office of Prevention, Pesticides, and Toxic Substances, Office of Pesticide Programs, U.S. Government Printing Office: Washington, DC.
- USEPA (2009).** United States Environmental Protection Agency. Pesticide Effect Determination. Environmental Fate and Effect Division.
- USEPA (2019).** United States Environmental Protection Agency. News Releases From Headquarters Chemical Safety and Pollution Prevention (OCSPP) “EPA Takes Next Step in Review Process for Herbicide Glyphosate, Reaffirms No Risk to Public Health” Available at: <https://www.epa.gov/pesticides/epa-takes-next-step-review-process-herbicide-glyphosate-reaffirms-no-risk-public-health>. Consulté le 02/06/2024.
- USEPA (2021).** United States Environmental Protection Agency. Glyphosate. Available: <https://www.epa.gov/ingredients-used-pesticideproducts/glyphosate> . Consulté le 29/05/2024.
- Vainio H. (2020).** Public health and evidence-informed policy-making: The case of a commonly used herbicide. *Scand. J. Work. Environ. Health*, **46**, 105–109.
- Van A.H.C., He M.M., Shin K., Mai V., Jeong K.C., Finckh M.R. & Morris J.G. (2018).** Environmental and health effects of the herbicide glyphosate. *Sci. Total Environ.* **616–617**, 255–268.
- Van Bruggen A. H., He M. M., Shin K., Mai V., Jeong K. C., Finckh M. R., & Morris Jr J. G. (2018).** Environmental and health effects of the herbicide glyphosate. *Science of the total environment*, **616**, 255-268.
- Van Eenennaam A.L. & Young A.E. (2017).** Detection of dietary DNA, protein, and glyphosate in meat, milk, and eggs. *J. Anim. Sci.* 2017, **95**, 3247–3269.
- Vandenberg L. N., Blumberg B., Antoniou M.N., Benbrook C. M., Carroll L., Colborn T. & Mesnage R. (2017).** Is it time to reassess current safety standards for glyphosate-based herbicides? [archive]. *J Epidemiol Community Health*, **71**(6), 613-618)
- Vangessel M.J. (2001).** Glyphosate-resistant horseweed from Delaware. *Weed Sci* **49**:703-705.
- Vicini J. L., Jensen P. K., Young B. M. & Swarthout J. T. (2021).** Residues of glyphosate in food and dietary exposure. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, **20**(5), 5226-5257.
- Villarreal C J.F., Acosta C.A.G., Kumar S. & Kaushik G., Singh R. (2017).** Green Technologies and Environmental Sustainability; Singh, R., Kumar, S., Eds.; Springer International Publishing: Cham, Switzerland.

- Wang X. & Michaelis E. K. (2010).** 'Selective neuronal vulnerability to oxidative stress in the brain', *Front Aging Neurosci*, **2**, pp. 12.
- Wardle D. & Parkinson D. (1990).** *Plant Soil*. **122**(1), 21–28. <http://www.jstor.org/stable/4293838>. Accessed on Juin 05, 2024
- Watts M. (2011).** Glyphosate. PANAP (Pesticide action Network Asia & Pacific)
- Wester R. C., Melendres J., Sarason R., McMaster J., & Maibach H. I. (1991).** Glyphosate skin binding, absorption, residual tissue distribution, and skin decontamination. *Toxicological Sciences*, **16**(4), 725–732.
- Wester R.C., Quan D. & Maibach H.I. (1996).** In Vitro percutaneous absorption of model compounds glyphosate and malathion from cotton fabric into and through human skin. *Food Chem Toxicol* **34**:731–5.
- WHO (1994).** Environmental Health Criteria 159, Toxicological Evaluations - Glyphosate; International Programme on Chemical Safety, World Health Organization: Geneva, Switzerland.
- Wiese A., Schulte M., Theuvsen L. & Steinmann H.H. (2018).** Interactions of glyphosate use with farm characteristics and cropping patterns in Central Europe. *Pest Manag. Sci.* **74**, 1155–1165.
- Williams B.K. & Semlitsch R.D. (2010).** Larval responses of three midwestern anurans to chronic, low-dose exposures for four herbicides. *Arch Environ Contam Toxicol* **58**(3):819–27.
- Williams G., Kroes R. & Munro I.C. (2000).** Safety evaluation and risk assessment of herbicide Roundup and its active ingredient, glyphosate, for humans. *Regul Toxicol Pharmacol*. **31**(2):117–65.
- Winter S., Bauer T., Strauss P., Kratschmer S., Paredes D., Popescu D., Landa B., Guzmán G., Gómez J.A., Guernion M., Zaller J.G. & Bata'ry P. (2018).** Effects of vegetation management intensity on biodiversity and ecosystem services in vineyards: a meta-analysis. *J. Appl. Ecol.* **55**, 2484–2495.
- Woodburn A.T. (2000).** Glyphosate: production, pricing and use worldwide†. *Pest Manag Sci* **56**(4):309–312
- Wozniak E., Sicinska P., Michalowicz J., Wozniak K., Reszka E., Huras B., Zakrzewski J. & Bukowska B. (2018).** The mechanism of DNA damage induced by Roundup 360 PLUS, glyphosate and AMPA in human peripheral blood mononuclear cells genotoxic risk assessment, *Food Chem. Toxicol. Int. J. Publ. For. Br. Ind. Biol. Res. Assoc.*
- Wumbei A., Goeteyn L., Lopez E. & Houbraken M. & Spanoghe P. (2019).** Glyphosate in yam from Ghana. *Food Addit. Contam. Part B Surveill.* **12**, 231–235.
- Wynn S.C., Cook S.K. & Clarke J.H. (2014).** Glyphosate use on combinable crops in Europe: implications for agriculture and the environment. *Outlook Pest Manag.* **25**, 327–331.
- Xu J., Li G., Wang Z., Si L., He S., Cai J., Huang J. & Donovan M. D. (2016).** 'The role of L-type amino acid transporters in the uptake of glyphosate across mammalian epithelial tissues', *Chemosphere*, **145**, pp. 487–94.
- Yang W. L. & Sun A. Y. (1998).** Paraquat-induced free radical reaction in mouse brain microsomes. *Neurochem. Res.* **23**, 47–53.
- Yanjie Q., Xia L., Yang X., Di W., Liwen B., Zhuangzhuang L. & Yan L. (2017).** Toxic effects of glyphosate on diploid and triploid fin cell lines from *Misgurnus anguilli-caudatus*. *Chemosphere* **180**, 356–364.
- Yano J. M., Yu K., Donaldson G. P., Shastri G. G., Ann P., Ma L. & Hsiao E. Y. (2015).** Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell*, **161**(2), 264–276.
- Z'elazny W.R. & Licznar-Malanczuk M. (2018).** Soil quality and tree status in a twelve-year-old apple orchard under three mulch-based floor management systems. *Soil Tillage Res.* **180**, 250–258.

Références bibliographiques

- Zaganas I., Kapetanaki S., Mastorodemos V., Kanavouras K., Colosio C., Wilks M. F. & Tsatsakis, A. M. (2013).** 'Linking pesticide exposure and dementia: what is the evidence?', *Toxicology*, **307**, pp. 3-11.
- Zhang F., Xu Y., Liu X., Pan L., Ding E., Dou J., & Zhu, B. (2020).** Concentration distribution and analysis of urinary glyphosate and its metabolites in occupationally exposed workers in Eastern China. *International journal of environmental research and public health*, **17**(8), 2943.
- Zhang L., Rana I., Shaffer R.M., Taioli E. & Sheppard L.(2019).** Exposure to glyphosate-based herbicides and risk for non-Hodgkin lymphoma: A meta-analysis and supporting evidence. *Mutat. Res. Rev. Mutat. Res.* **781**, 186–206.
- Ziwei Y., Felicia W. & Hennessy D. A. (2021).** Environmental and economic concerns surrounding restrictions on glyphosate use in corn. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **118**(18): 1–9.
- Zobiole L.H.S., Kremer R.J.,Oliveira R.S. & Constantin J. (2011).** *Appl. Microbiol.* , **110** (1) (2011) , p 118-127.
- Zoller O., Rhyn P., Rupp H., Zarn J.A. & Geiser C. (2018).** Glyphosate residues in Swiss market foods: Monitoring and risk evaluation. *Food Addit. Contam. Part B Surveill.* **11**, 83–91.
- Zoller O., Rhyn P., Zarn J. A., & Dudler V. (2020).** Urine glyphosate level as a quantitative biomarker of oral exposure. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, **228**, 113526.