

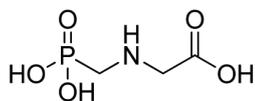
Glyphosate : je t'aime, moi non plus

Au cœur de l'été indien, en ce mois d'octobre 2017, la France s'enflamme pour un nouvel ennemi public, le glyphosate. Comme le déclarait voici peu Robert Url, le directeur de l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA), il s'agit là de l'exemple type d'une discussion qui a débuté sur les propriétés cancérigènes d'un produit et ses risques sur la santé humaine, et qui a évolué au-delà du domaine scientifique pour devenir un débat de société.

« Le Roundup, c'est fini ? » titrait déjà en 2016 une chronique de J.-C. Bernier [1]. Fin octobre 2017, 81 % des Français exig(era)ient l'interdiction de ce produit chimique, à l'action herbicide reconnue, inventé il y a une cinquantaine d'années dans les athanors [2] de Monsanto.

Structure et propriétés du glyphosate

Produit actuellement à plus de 800 000 tonnes/an (8 000 t/an en France), principalement par la Chine, le glyphosate, ou sel d'isopropylamine de *N*-(phosphonométhyl)glycine (C₃H₈NO₅P) selon son nom officiel, est un herbicide foliaire systémique utilisé dans plus de 130 pays.



Depuis que le brevet initial de Monsanto est tombé dans le domaine public en 2000, il constitue la base d'herbicides fabriqués et vendus par plus d'une quarantaine de sociétés sous la forme de plusieurs centaines de spécialités. On peut noter que jusqu'à récemment, la notoriété et l'innocuité affirmée du glyphosate en faisaient un élément promotionnel.

Le glyphosate est plus généralement connu sous le nom sous lequel il a été initialement commercialisé par Monsanto : le Roundup (première AMM en France en 1974, régulièrement renouvelée). Depuis plus de trente ans, il est devenu l'herbicide le plus utilisé en agriculture intensive et son utilisation contribuerait à la préservation des sols.

Une fois absorbé par la plante, le glyphosate, grâce à sa similitude structurale avec le phosphoénolpyruvate (*figure 1*) se lie à l'enzyme énoypyruvylshikimate-3-phosphate synthase (EPSPS) comme inhibiteur compétitif et bloque son activité. Ceci empêche le phosphoénolpyruvate de se lier à son tour au site actif de l'enzyme, et toute la voie du shikimate est inhibée. L'inhibition de cette voie de l'acide shikimique entraîne un déficit en trois acides aminés aromatiques dits essentiels (car non synthétisables *in vivo* chez les insectes et les mammifères), puis à terme, la mort de la plante par carence nutritionnelle. L'absence de l'enzyme EPSPS chez les insectes (comme plus généralement dans le règne animal, espèce humaine comprise) les protégerait en principe du glyphosate, sauf à imaginer une autre cible du produit, encore à découvrir.

Le glyphosate est un herbicide total, à spectre large, qui agit aussi bien sur les chardons et autres dicotylédones que sur les chiendents et autres monocotylédones. Il pénètre par le feuillage des plantes touchées par la pulvérisation, sans

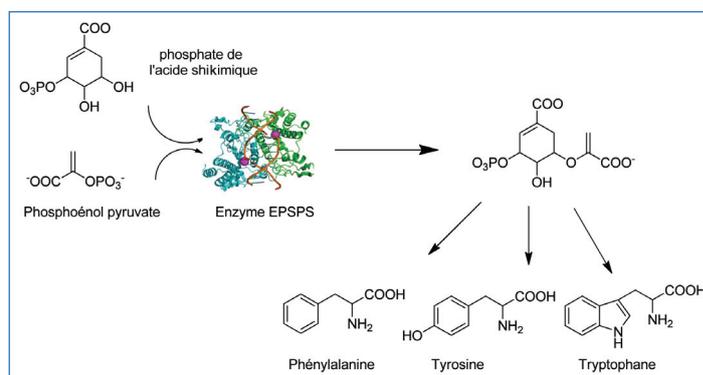


Figure 1 - Voie métabolique de l'acide shikimique.

attaquer ni les plantes présentes non touchées par la « bouillie », ni celles émergeant après le traitement. Après pénétration dans la plante, il est véhiculé par la sève vers les zones en croissance, y compris les racines et rhizomes, d'où une régularité d'action appréciable et un avantage unique : éliminer des adventices vivaces autrement résistantes – les adventices sont ce que l'on nommait « mauvaises herbes », en compétition pour la lumière, l'eau, les éléments nutritifs... avec les plantes cultivées.

Il a été ainsi adopté pour le désherbage de vergers et de vignobles, pour l'entretien des voies ferroviaires envahies par de multiples graminées vivaces, etc. [3]. Dans ces zones non agricoles (comme dans les zones agricoles), il est actuellement l'un des meilleurs outils pour lutter contre des espèces envahissantes qui colonisent la France entière, comme l'ambrosie à feuilles d'armoise et plus récemment d'autres ambrosies. Rappelons que le pollen de ces plantes provoque des allergies sévères (rhinite, conjonctivite, eczéma, urticaire) et est responsable de crises d'asthme. Ces différentes ambrosies constituent désormais un réel problème de santé publique (coût associé pour le système de santé évalué à 9 à 20 millions d'euros/an selon les années pour la région la plus touchée). Ces pollens ainsi que ceux de cyprès sont une préoccupation de l'Agence régionale de santé (ARS) Occitanie [4].

Alternatives chimiques et non chimiques

Depuis sa mise sur le marché, et vu son succès commercial, de très nombreuses sociétés concurrentes de Monsanto ont cherché, sans succès, des substances actives pour remplacer le glyphosate, dont la spécificité et le faible coût semblent lui assurer une position de force. D'ailleurs, tous les herbicides à large spectre qui existaient auparavant sont désormais indisponibles, car retirés du marché.

L'adoption du « non-labour », prôné par l'agriculture de conservation et l'agroécologie [5], a comme ambition de limiter l'érosion et de préserver la faune et la flore des sols. Interdire le glyphosate serait pour certains agriculteurs la fin de cette agriculture de conservation, alors qu'une utilisation raisonnée de ce produit repose sur le fait qu'il a comme caractéristique d'être un désherbant total uniquement de contact, et non pas systémique. N'ayant pas d'action sur les vers

de terre, les rongeurs ou les insectes, il contribue ainsi naturellement à la fertilité du sol par son oxygénation (par les lombrics et autres fouisseurs) et à l'apport naturel de matière organique, recommandation soulignée par l'accord de Paris sur le climat approuvé fin 2015.

La réduction des dépenses énergétiques est un autre impératif qui doit être pris en compte lors de l'emploi de machines, de carburant, etc. À noter qu'il ne s'agit pas uniquement de charges financières, mais aussi des « séquelles » qui résultent de leur utilisation : gaz à effet de serre, imbrûlés et particules fines diverses (les poussières émanant du sol peuvent également être toxiques par adsorption et transport de produits chimiques et de microorganismes).

Écotoxicité et toxicité

Le glyphosate et son sel d'isopropylamine sont des produits stables ; cependant, ils peuvent réagir exothermiquement avec des bases fortes lors du stockage. Par combustion, la substance se décompose en dégageant des fumées toxiques contenant notamment des oxydes d'azote, de phosphore et de carbone.

La pénétration du glyphosate à travers la peau est limitée (moins de 3 % chez le rat). Il est peu, voire pas du tout métabolisé chez l'animal, sous forme d'acide aminométhylphosphonique (AMPA), et il ne s'accumule pas. Ainsi, après administration orale, toujours chez l'animal, l'élimination du glyphosate est rapide et presque totale, principalement dans les matières fécales sous forme inchangée (de l'ordre de 70 %) et *via* l'urine (environ 30 %). Chez l'homme, il ne semble pas exister de données pharmacocinétiques.

Le principal métabolite intermédiaire du glyphosate est l'AMPA, que l'on retrouve parfois dans les eaux. L'AMPA est également issu de la dégradation de nombre d'additifs anti-calcaire et antidéposition largement utilisés dans les détergents domestiques et industriels et dans les liquides de refroidissement (figure 2). Biodégradable, il n'est pas persistant et les consignes aux utilisateurs rappellent régulièrement (y compris en principe dans les jardineries...) la nécessité de tenir compte par les utilisateurs de produits à base de glyphosate des doses et usages préconisés en fonction des stades de développement de la végétation et de leur densité, d'éviter l'arrosage sur les zones non végétalisées et bétonnées et à fort ruissellement vers les eaux courantes, etc. Sa cancérogénicité ou/et sa génotoxicité n'ont pas été établies.

En juin 2016, l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES), dépendant du ministère des Solidarités et de la Santé, a demandé le retrait du marché français des produits phytopharmaceutiques associant en coformulation glyphosate

et POE-tallowamine (un surfactant), à la suite d'une étude de l'EFSA ayant montré que cette association était plus toxique que l'herbicide seul [6]. Une récente étude a par ailleurs montré que si le glyphosate seul n'a que peu d'effet de type perturbateur endocrinien, il n'en serait pas de même lorsqu'il est associé à divers composés de types tensioactifs, comme le polyoxyéthylène tallow amine (POEA) par exemple [7].

Le vrai du faux

En 2015, le Centre international de recherche sur le cancer (IARC) a inscrit le glyphosate comme « agent cancérogène probable » (groupe 2A) [8], tandis que l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA), l'Agence américaine de protection de l'environnement (EPA) et l'Organisation des Nations unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO) ont classé ce même glyphosate comme non cancérogène chez l'homme. Pour tenter d'expliquer cette différence, selon un éditorial de la revue *The Lancet* [9], l'IARC et l'EFSA auraient utilisé des méthodes d'évaluation différentes, et par ailleurs, chaque organisation aurait une façon différente de classer les composés chimiques renfermant du glyphosate. Enfin et surtout, des scientifiques estiment que les analyses de l'EFSA ont été biaisées par des données provenant du fabricant et celles de l'IARC par des discussions scientifiques inappropriées résultant de conflits individuels.

De leur côté, en mars 2017, au terme d'une méta-étude prenant en compte toutes les études disponibles, les toxicologues du comité d'évaluation pour l'évaluation des risques de l'Agence européenne des produits chimiques (ECHA) n'ont pas conclu à un effet CMR (cancérogène, mutagène, reprotoxique) du glyphosate [10], au grand dam de certaines associations. Celles-ci soulignent que l'ECHA utilise des données fournies par l'industrie pour ses évaluations. Dans la même foulée, la journaliste Marie-Monique Robin n'a pas hésité à parler de génocide silencieux et de fraude scientifique lors d'un pseudo-tribunal qui s'est tenu à La Haye en octobre 2016 [11]. Suite à un procès fictif, conduit par d'éminents juges internationaux, ceux-ci espèrent que leur avis consultatif incitera la cour pénale internationale à condamner la firme Monsanto pour écocide [12].

Les conclusions de la toute dernière grande étude épidémiologique de cohorte prospective, dite « Agricultural Health Study » [13], tendent à démontrer qu'il n'y a apparemment aucune association entre le glyphosate et quelque cancer solide que ce soit. En revanche, il pourrait y avoir un risque accru de leucémie myéloïde aigüe chez les populations particulièrement exposées durant une longue période.

Et alors ?

Au-delà des préoccupations légitimes de santé publique vis-à-vis d'un composé organique de synthèse largement utilisé en milieu agricole et même domestique, la multiplication récente des accusations contre le glyphosate (et incidemment Monsanto) pose de réelles questions qu'il serait de mauvaise pratique scientifique de dissimuler à nos lecteurs. Sauf à mettre systématiquement en cause l'intégrité des agences nationales et européennes, une lecture extensive de la littérature et des évaluations successives de la dangerosité du produit lors des renouvellements d'AMM ne permet pas de dégager un danger avéré suffisamment pertinent pour déroger au bon sens du rapport bénéfice/risque. Ce qui, il faut le souligner, n'exclut pas de toujours possibles interactions

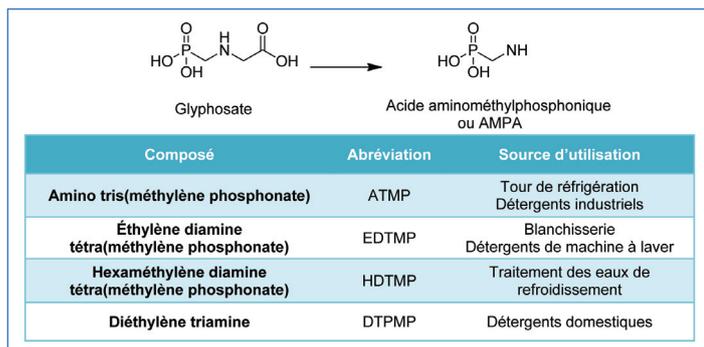


Figure 2 - Métabolisme du glyphosate et autres sources d'acide aminométhylphosphonique (AMPA).



(et potentialisations) avec d'autres composés, notamment ceux utilisés lors de la formulation du produit industriel par la centaine de fabricants qui le commercialise (*vide infra*). Pour ce qui concerne Monsanto, certains économistes suggèrent que cet acharnement sur le glyphosate ne serait pas sans rapport avec le rapprochement Bayer-Monsanto qui, par fusion annoncée pour janvier 2018, crée un géant du phytosanitaire qui fait peur et gêne les concurrents. Dès lors, la stratégie est très habile d'après David Zaruk de l'Université Saint-Louis de Bruxelles : « Il faut manipuler la perception du public, créer la peur ou l'indignation en coopérant avec les militants, les gourous et les ONG, cibler la grande entreprise comme bouc émissaire et la poursuivre sans pitié devant les tribunaux. »

L'Europe interdisant le glyphosate pourrait être une aubaine, un grand procès comme on les aime aux États-Unis. Des cabinets d'avocats chasseurs de primes sont en embuscade, sinon de connivence avec des ONG environnementales pour leur ramener des affaires sur une base classique : les produits chimiques sont dangereux pour la santé, et des doses à peine détectables seraient nocives !

On peut se demander si les cas, dramatiques, qui sont décrits dans certains ouvrages, résultent des seuls effets du glyphosate utilisé selon les normes et recommandations des fabricants. On se souvient du DDT épandu par avion sur de vastes étendues cultivées (qui a donné lieu au best-seller *Printemps silencieux* de Rachel Carson) et, depuis son interdiction mondiale, de la recrudescence de la morbidité et de la mortalité dues au paludisme dans les zones endémiques d'Afrique, du Sud-Est asiatique, de l'Indonésie...

La décision de prolonger l'autorisation du glyphosate pour cinq ans a été prise le 29 novembre dernier par la majorité des pays européens représentant 65 % et plus de la population européenne, malgré l'opposition de la France. La Commission européenne a rappelé que la France avait cependant toute

latitude d'interdire les produits contenant du glyphosate sur son territoire. C'est d'ailleurs déjà le cas depuis le 1^{er} janvier 2017 dans les parcs et jardins publics.

Le gouvernement a assuré que le produit serait quand même interdit en France « *au plus tard dans trois ans* ». À sa demande, l'Inra a rendu un rapport sur les alternatives possibles au glyphosate [14]. Il présente les pistes déjà expérimentées dans certaines fermes françaises, mais ne se prononce pas sur la possibilité ou non de les généraliser d'ici trois ans. À suivre...

[1] Bernier J.-C., Le Roundup, c'est fini ?, *L'Act. Chim.*, **2016**, 410, p. 5.

[2] Un *athanor* est un four en terre cuite, en briques ou en métal, utilisé par les alchimistes dans le but de synthétiser la fameuse pierre philosophale (voir *La chimie et l'art, le génie au service de l'homme*, Amatore C. et al. (eds), EDP Sciences, **2010**, p. 169).

[3] Ambolet B. et al., Les services rendus par le glyphosate en agriculture, **2017**, Académie d'agriculture, <https://www.academie-agriculture.fr/publications/articles/les-services-rendus-par-le-glyphosate-en-agriculture>

[4] <https://www.auvergne-rhone-alpes.ars.sante.fr/index.php/ambroisie-0>

[5] Les agriculteurs de conservation (AC) considèrent que la compréhension et le respect du fonctionnement naturel du sol sont les piliers d'une agriculture durable respectueuse de l'environnement. Les pratiques essentielles sont la perturbation minimale du sol avec l'abandon du labour, la couverture permanente par de la végétation, des rotations culturales adaptées. Pour autant, à la différence de l'agriculture biologique (AB), l'AC a recours aux pesticides de synthèse, en particulier au glyphosate. Selon certains, AC et AB sont des approches complémentaires et convergentes.

[6] <https://www.anses.fr/fr/content/retrait-des-produits-phytopharmaceutiques-associant-en-coformulation-glyphosate-et-poe>

[7] Defarge N. et al., Co-formulants in glyphosate-based herbicides disrupt aromatase activity in human cells below toxic levels, *Int. J. Environ. Res. Public Health*, **2016**, 13, pii: E264.

[8] <https://www.iarc.fr/fr/media-centre/iarcnews/pdf/MonographVolume112.pdf>

[9] When is a carcinogen not a carcinogen?, *The Lancet*, **2016**, 17, p. 681, [www.thelancet.com/pdfs/journals/lanonc/PIIS1470-2045\(16\)30138-3.pdf](http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lanonc/PIIS1470-2045(16)30138-3.pdf)

[10] <http://echa.europa.eu/fr/-/glyphosate-not-classified-as-a-carcinogen-by-echa>

[11] Robin M.-M., *Le Roundup face à ses juges*, La découverte/Arte Éditions, Paris, **2017**.

[12] L'*écocide* qualifie un crime contre l'environnement lié à un acte de destruction du monde vivant, de la biosphère et des écosystèmes.

[13] <https://aghealth.nih.gov>

[14] <https://www.usinenouvelle.com/article/exclusif-ce-que-dit-le-rapport-de-l-inra-sur-les-alternatives-au-glyphosate.N622173>

Rose Agnès JACQUES*,
ex-rédactrice en chef de *L'Actualité Chimique*, directrice de
recherche honoraire du CNRS.

Claude MONNERET**,
président honoraire de l'Académie nationale de pharmacie,
directeur de recherche émérite au CNRS.

* agnes.jacquesy@noos.fr

** claude.monneret@curie.fr

