

**RISQUES LIÉS À L'UTILISATION DU ROUNDUP^{MD}
POUR LE CONTRÔLE DES PLANTATIONS
DE COCAINE EN COLOMBIE**

Onil Samuel

Direction de la toxicologie humaine
Institut national de santé publique du Québec

Préparé pour :

L'Organisation panaméricaine de la santé

Septembre 2001

TABLE DES MATIÈRES

1	INTRODUCTION	1
2	TOXICITE DU GLYPHOSATE, DE L'AMPA ET DU ROUNDUP	2
2.1	TOXICOCINÉTIQUE ET MÉTABOLISME	2
2.2	TOXICITÉ AIGUË.....	2
2.3	TOXICITÉ SUBCHRONIQUE.....	4
2.4	TOXICITÉ CHRONIQUE ET ONCOGÉNICITÉ	6
2.5	EFFET SUR LE DÉVELOPPEMENT ET SUR LA REPRODUCTION	8
2.6	GÉNOTOXICITÉ	9
3	ADDITIF ET CONTAMINANT DE LA FORMULATION ROUNDUP^{MD}	10
3.1	POLYOXYÉTHYLÈNE AMINE (POEA).....	10
3.2	N-NITROSOGLYPHOSATE	11
4	TOXICITÉ CHEZ L'HUMAIN	12
5	APPRÉCIATION QUALITATIVE DES RISQUES POUR LA POPULATION COLOMBIENNE.....	13
5.1	APPRÉCIATION DE LA TOXICITÉ DU ROUNDUP ET DU GLYPHOSATE	13
5.2	RISQUEs ASSOCIÉs À L'UTILISATION DU ROUNDUP ^{md} DANS LE CONTEXTE NORD-AMÉRICAIN (analyse de risque).....	13
5.3	RISQUE ASSOCIÉ À L'UTILISATION DU ROUNDUP ^{md} DANS LE CONTEXTE DU CONTRÔLE DES PLANTATIONS DE COCAINE	14
6	CONCLUSION	15
7	BIBLIOGRAPHIE	16

1 INTRODUCTION

Dans le cadre des activités visant à contrôler la production de cocaïne en Colombie, les autorités concernées ont adopté une stratégie de destruction des cultures impliquant l'utilisation massive du glyphosate, un herbicide non sélectif couramment utilisé en milieu agricole et forestier à travers le monde.

Le contexte particulier de l'utilisation de cet herbicide pour le contrôle des plantations de cocaïne soulève des inquiétudes en ce qui concerne les risques d'exposition et d'atteinte à la santé des populations concernées. En effet, les plantations de cocaïne sont souvent à proximité des cultures maraîchères et ces dernières sont manifestement touchées par les pulvérisations de pesticides. Or, comme les producteurs sont souvent à faibles revenus, ils n'hésitent parfois pas à consommer les fruits ou légumes contaminés avant que ceux-ci ne soient affectés par l'action de l'herbicide, tel que déjà précisé, qui n'est absolument pas sélectif.

Par ailleurs, selon les informations qui ont été mises à notre disposition, les taux d'application utilisés lors des applications aériennes seraient 100 fois plus élevés que les taux normalement recommandés pour le contrôle de la végétation aux États-Unis. Bien que nous ne connaissions pas les raisons qui motivent l'utilisation de tels taux d'application, nous pouvons supposer qu'ils visent à compenser la perte de produits occasionnée par la dérive importante qu'implique les applications aériennes en très hautes altitudes pour des raisons de sécurité. Des applications à de tels taux pourraient augmenter les risques d'exposition en favorisant tant l'exposition directe que la contamination environnementale.

Le présent avis vise à faire un bilan des informations disponibles sur le Roundup^{MD} et sa matière active le glyphosate et, à jeter les bases d'un processus d'appréciation des risques pour la santé des populations concernées. Comme il nous est impossible d'obtenir la plupart des informations normalement nécessaires pour évaluer les risques pour la population suite à des applications d'herbicides, notre appréciation des risques ne pourra être que qualitative. En effet, il nous a été impossible de connaître la fréquence réelle des applications et nous n'avons accès à aucune donnée concernant les concentrations résiduelles d'herbicides qui pourraient être générées dans différentes matrices environnementales (eau, sol, air, végétaux, etc.) selon les conditions d'application aérienne spécifique au contrôle de la cocaïne. Par ailleurs, les logiciels de modélisation que nous possédons actuellement ne permettent pas de modéliser des concentrations résiduelles en raison des conditions d'application particulières au contrôle des plantations de cocaïne (altitude, etc.) et de l'absence d'information sur de nombreuses variables (type d'avions et d'équipements, topographie, etc.).

L'appréciation qualitative du risque sera principalement faite par rapport au bilan toxicologique de la formulation commerciale du Roundup^{MD}, de sa matière active le glyphosate, de son principal métabolite l'acide aminoéthylphosphonique (AMPA) et du surfactant compris dans la formulation commerciale à savoir le polyoxyéthylène amine

(POEA). Par ailleurs, nous ferons référence à certains scénarios d'évaluation de risque effectués dans un contexte d'utilisation nord-américain pour discuter des risques potentiels de l'utilisation du Roundup^{MD} pour contrôler les cultures de cocaïne.

2 TOXICITE DU GLYPHOSATE, DE L'AMPA ET DU ROUNDUP

2.1 TOXICOCINÉTIQUE ET MÉTABOLISME

L'absorption du glyphosate par voie orale est incomplète. Chez les rats, l'absorption a été de 14 à 35 % suite à l'ingestion de doses variant de 6,7 à 1 000 mg/kg de glyphosate (Doliner, 1991). L'absorption serait plus faible pour les doses orales les plus élevées (US EPA, 1992a). L'absorption cutanée du glyphosate est faible et lente selon les résultats d'études menées avec du Roundup^{MD} chez des singes (Maiback, 1983; Webster *et al.*, 1991) ou sur des échantillons de peau humaine (Webster *et al.*, 1991).

Lorsqu'une dose orale unique de 10 mg/kg est administrée à des rats, la rétention tissulaire du glyphosate est relativement faible et courte et le principal produit retrouvé dans les tissus est le glyphosate inchangé (Brewster *et al.*, 1991). L'administration de doses répétées ne semble pas modifier le schéma de distribution tissulaire du glyphosate (Williams *et al.*, 2000).

Selon les études animales, le glyphosate est excrété sous sa forme inchangée. Une seule étude rapporte des traces ($\leq 0,4$ %) de l'acide aminoéthylphosphonique (AMPA), le principal métabolite du glyphosate, dans les fèces et aucune étude mentionne la présence de métabolite dans l'urine (US EPA, 1992a). Le glyphosate est principalement excrété dans les fèces (68-80 %) et à un niveau moindre dans l'urine (7-31 %). La demi-vie d'excrétion du glyphosate est courte, lors d'une étude chez des rats, 95 % de la dose radioactive fut excrétée dans les 48 heures suivant l'administration (Doliner, 1991). Chez les autres espèces que les rongeurs, l'absorption et la rétention tissulaire du glyphosate sont faibles. L'AMPA est aussi faiblement absorbé et rapidement excrété dans l'urine (Williams *et al.*, 2000).

En raison du faible potentiel d'absorption et de l'excrétion rapide du glyphosate, les risques d'exposition systémique sont limités.

2.2 TOXICITÉ AIGUË

Les études de toxicité aiguë par voie orale chez les mammifères nous indiquent que le glyphosate technique et son métabolite l'AMPA possèdent une très faible toxicité. Les deux produits sont classés dans la catégorie des produits les moins toxiques(IV) du système de classification de toxicité aiguë de US EPA. La formulation commerciale de Roun-

dup^{MD} présente également une faible toxicité aiguë chez les rats (USDA, 1984; Doliner, 1991) et est également classée dans la catégorie IV de US EPA, soit la catégorie des produits les moins toxiques.

Une seule étude traite de la neurotoxicité aiguë du glyphosate. Aucune manifestation clinique de toxicité ni de lésion histopathologique du tissu nerveux n'ont été observées chez les poules traitées. (Doliner, 1991).

La toxicité du glyphosate technique administré par voie intrapéritonéale semble plus importante que celle observée pour la voie orale (Bababunmi *et al.*, 1978; Smith et Oehme, 1992).

Selon les données disponibles sur la toxicité aiguë par voie cutanée, le produit technique et la formulation de Roundup^{MD} sont respectivement considérés comme très peu toxiques et légèrement toxiques.

Le glyphosate technique n'a pas produit d'irritation de la peau chez les lapins mais des irritations variant de modérées à sévères ont été observées chez le cobaye lors d'applications répétées. Chez l'humain, aucune irritation primaire n'a été observée suite à l'application cutanée unique ou répétée de glyphosate (Doliner, 1991).

La formulation commerciale de Roundup^{MD} est un irritant modéré pour la peau (Smith et Oehme, 1992; Doliner, 1991). Les résultats suggèrent d'ailleurs que le potentiel irritant du Roundup^{MD} serait plutôt relié au surfactant présent dans la formulation commerciale. Le glyphosate technique sous forme de sel d'isopropylamine, soit la principale forme utilisée dans les formulations à travers le monde, est légèrement irritant pour l'œil chez les lapins (USDA, 1984) alors que la forme acide du produit est un irritant oculaire sévère (WHO, 1994).

Lors d'une étude d'exposition par inhalation à la formulation commerciale (12,2 mg/l) pendant 4 heures, aucun rat n'est décédé et aucune réaction anormale ne fut observée. Ces résultats indiquent que la CL₅₀ serait supérieure à 12,2 mg/l (Monsanto, 1983a).

Le tableau 2.1 présente un résumé des principales valeurs létales du glyphosate pour les différentes voies d'exposition.

Tableau 2.1 Classification de la toxicité aiguë du glyphosate et du Roundup^{MD} selon les voies d'exposition

Voie d'exposition	Catégorie de toxicité	Dose ou concentration létale Médiane (DL ₅₀ ou CL ₅₀)	Référence
Orale			
Glyphosate	Très peu toxique à légèrement toxique	4 320-5 600 mg/kg (rat)	USDA, 1984; Bababunmi <i>et al.</i> , 1978
		1 568 mg/kg (souris)	Bababunmi <i>et al.</i> , 1978
		> 3 800 mg/kg (souris)	USDA, 1984; Doliner, 1991
Roundup ^{MD}	Très peu toxique	5 400 mg/kg (rat)	Doliner, 1991
Intrapéritonéale			
Glyphosate		238 mg/kg (rat)	Bababunmi <i>et al.</i> , 1978
		134 mg/kg (souris)	Bababunmi <i>et al.</i> , 1978
Cutanée			
Glyphosate	Très peu toxique	> 5 000 mg/kg (lapin)	US EPA, 1993a; USDA, 1984
Roundup ^{MD}	Légèrement toxique	> 17 000 mg/kg (rat)	Smith et Oehme, 1992
		> 7 940 mg/kg (lapin)	USDA, 1984
Respiratoire			
Roundup ^{MD}	Légèrement toxique	3,18 mg/l (rat)	Monsanto, 1983a

2.3 TOXICITÉ SUBCHRONIQUE

Un résumé des valeurs de NOEL (dose sans effet observé) ou NOAEL (dose sans effet nocif observé) des études de toxicité subchronique du glyphosate et des effets systémiques correspondants est présenté au tableau 2.2.

Les différents résultats des études de toxicité subchronique par voie orale chez les rats n'ont pas démontré de lien entre le glyphosate et une toxicité spécifique (USDA, 1984; Doliner, 1991). Dans une autre étude où des quantités de 0, 200, 2 000, 5 000 ou 12 500 ppm de glyphosate furent ajoutées à la nourriture de rats pendant 90 jours, on observa une augmentation du poids relatif et absolu des poumons aux plus fortes doses (USDA, 1988a). Le seul effet observé chez des souris nourries à des taux de 0, 5 000, 10 000 ou 50 000 ppm de glyphosate dans la nourriture pendant 3 mois fut une diminution de la croissance à la plus forte dose.

Tableau 2.2 NOEL des études de toxicité subchronique du glyphosate et les effets toxiques correspondants

Étude de toxicité subchronique	NOEL mg/kg/jr	Effet	Référence
Glyphosate			
Voie orale			
Rat (13 sem.)	> 100	Aucun effet noté	Doliner, 1991
Rat (90 jr)	135	Augmentation du poids relatif et absolu des poumons	USDA, 1988a
Souris	2 490 (NOAEL)	Suppression du gain en poids corporel	Williams <i>et al</i> , 2000
Souris (3 mois)	2 305	Diminution de la croissance à 50 000 ppm	USDA, 1988a
Chien (90 jr)	> 50	Aucun effet observé	Doliner, 1991
Chien (1 an)	100 (NOAEL)	Augmentation de l'incidence de nodules lymphoïdes dans l'épidyme à 500 mg/kg	Doliner, 1991
Voie cutanée			
Lapin (3 sem.)	5 000	Pas d'effet autre qu'une légère irritation cutanée	Doliner, 1991
Roundup^{MD}			
Voie cutanée			
Lapin (3 sem.)	> 114	Pas de toxicité systémique, érythème léger	Doliner, 1991; Killeen, 1975
Inhalation			
Rat (22 jr)	> 0,36 (mg/l)	Pas de signe de toxicité significativement différent entre le groupe témoin et le groupe expérimental	Monsanto, 1983b

Dans une étude chez des chiens Beagle exposés pendant 90 jours à des concentrations de 0, 200, 600 ou 2 000 ppm, aucun effet important ne fut noté (USDA, 1984; Doliner, 1991).

Suite à une exposition cutanée de glyphosate (0, 100, 1 000 ou 5 000 mg/kg/jr) pendant 3 semaines, des lapins ont présenté un léger oedème et un érythème de la peau à 5 000 mg/kg/jr (USDA, 1988a; Doliner, 1991). Chez les lapins exposés à la formulation commerciale de Roundup^{MD} à des doses de 0, 76 et 114 mg/kg/jr (6 h/jr, 5 jr/sem. pendant 3 semaines), on observa un épaissement cutané et un érythème léger à modéré dans tous les groupes ainsi qu'une augmentation statistiquement significative du poids des testicules dans le groupe exposé à 114 mg/kg/jr. L'examen histopathologique des testicules a toutefois démontré que les sujets traités étaient comparables à ceux du groupe témoin (Doliner, 1991; Killeen, 1975).

Lors d'une étude de toxicité subchronique par inhalation, des rats ont été exposés 6 h/jr, 5 jr/sem. pendant 22 jours à des concentrations de 0; 0,05; 0,16 ou 0,36 mg/l d'une solution aqueuse de Roundup^{MD} (33 %). On n'a pas observé de signe de toxicité au cours de l'exposition. L'examen microscopique montrait des problèmes d'irritation au niveau des poumons (infiltration), du nez (inflammation) et de la trachée. Les constatations faites lors de la nécropsie et de l'examen histopathologique n'ont pas révélé de différence entre les témoins et les sujets traités (Monsanto, 1983b).

L'administration d'AMPA à des doses entre 400 et 4 800 mg/kg/jr pendant 90 jours chez le rat provoqua une irritation des voies urinaires aux doses de 1 200 et 4 800 mg/kg/jr. Un NOAEL de 400 mg/kg/jr fut déterminé pour cette étude (Williams *et al.*, 2000). Chez le chien, aucun effet ne fut observé à la plus forte dose de 263 mg/kg/jr (Williams *et al.*, 2000).

Les résultats des études de toxicité subchronique avec différentes espèces animales indiquent que le glyphosate et l'AMPA sont bien tolérés, des effets mineurs n'étant apparus qu'à de fortes doses.

2.4 TOXICITÉ CHRONIQUE ET ONCOGÉNICITÉ

Un résumé des valeurs de NOEL des études de toxicité chronique du glyphosate et des effets systémiques correspondants est présenté au tableau 2.3.

La compagnie Monsanto a présenté une étude de toxicité chronique et d'oncogénicité dans laquelle des rats ont été exposés par voie alimentaire à des concentrations de 0, 3, 10 et 31 mg/kg/jr de glyphosate pendant 26 mois. Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes exposés et le groupe témoin. L'incidence des tumeurs interstitielles observées au niveau des testicules n'était pas liée à la dose et il est peu probable qu'elle soit liée au traitement. La possibilité d'un lien entre le traitement et l'apparition des tumeurs à cellule C de la thyroïde a aussi été écartée car les tumeurs ont également été observées chez le groupe témoin.

Des souris ont été exposées par voie alimentaire à des taux de 0, 1 000, 5 000 ou 30 000 ppm de glyphosate. À la plus forte dose, on observa une réduction des poids corporels (2 sexes) et de la numération des leucocytes chez les mâles (à 12 mois seulement). L'examen histopathologique montra une légère augmentation de l'incidence de nécrose hépatique chez les mâles à 30 000 ppm. Les autres changements non néoplasiques observés à fortes doses incluaient une hypertrophie centrolobulaire ainsi qu'une néphrite interstitielle (mâles) et une basophilie et hypertrophie des cellules épithéliales des tubules proximaux (femelles) (Doliner, 1991; Stout et Ruecker, 1990 dans US EPA, 1992a).

Tableau 2.3 NOEL des études de toxicité chronique du glyphosate et les effets toxiques correspondants

Étude chronique	NOEL mg/kg/jr	Effet	Référence
Voie orale			
Rat (26 mois)	31	Pas de différence entre le groupe expérimental et le groupe témoin en ce qui concerne les tumeurs interstitielles des testicules et l'apparition de tumeurs de la thyroïde	US EPA, 1992a
Rat (24 mois)	362	Légère irritation de l'estomac, diminution du poids corporel et du gain pondéral (F), diminution du pH urinaire, augmentation de l'incidence de cataractes et d'effets testiculaires à 1000 mg/kg/jr	Doliner, 1991
Souris (2 ans)	714	Réduction des poids corporels (M, F) et de la numérotation de leucocytes (M) ainsi qu'une augmentation de l'incidence de la nécrose hépatique (M), pas d'augmentation importante des lésions néoplasiques	Doliner, 1991; Stout et Ruecker, 1990
Chien (1 an)	> 500	Diminution des concentrations du sodium et du potassium sérique	US EPA, 1992a

US EPA a recommandé de reprendre cette étude d'oncogénicité avec un plus grand nombre de souris mais l'a acceptée comme étude de toxicité chronique. Lors d'une première évaluation des résultats de l'étude, on a cru noter une légère augmentation de l'incidence des adénomes tubulaires rénaux à la dose la plus élevée, mais des examens complémentaires révélèrent la présence de ces adénomes chez le groupe témoin. US EPA considère que la réponse oncogène est au mieux une réponse marginale étant donné la forte dose utilisée, qu'il n'y a pas eu d'augmentation importante des lésions néoplasiques et que les tests de mutagénicité étaient négatifs (USDA, 1988a).

Dans une étude avec des chiens Beagle, on a administré par voie orale des doses de 0, 20, 100 ou 500 mg/kg/jr de glyphosate sous forme de capsules de gélatine pendant un an. Une légère diminution des concentrations du sodium et du potassium sérique chez les mâles à 100 et 500 mg/kg et chez les femelles à 500 mg/kg fut observée au troisième mois. Une diminution apparente des poids absolus et relatifs des glandes pituitaires fut aussi observée aux deux plus fortes doses mais ces effets n'étaient corrélés avec aucun effet histopathologique. Selon Santé Bien-être social Canada (SBSC), une dégénérescence des tubules rénaux dont la signification clinique est discutable a été observée dans tous les groupes. Cet organisme précise qu'une augmentation de l'incidence de nodules lymphoïdes dans l'épidyme fut observée à la dose de 500 mg/kg/jr (Doliner, 1991).

Suite aux découvertes équivoques faites lors des études chez le rat et la souris, le glyphosate avait été classé dans le groupe D pour ce qui est des effets cancérigènes.

Cette catégorie est utilisée pour les produits pour lesquels il y a une preuve insuffisante de cancérogénicité chez l'humain et l'animal ou pour lesquels il n'y a pas suffisamment de données disponibles.

Afin de lever l'incertitude entourant le pouvoir tumorigène du glyphosate, une nouvelle étude de toxicité chronique-cancérogénicité a donc été effectuée chez le rat. À la plus forte dose, on a observé une diminution du poids corporel et du gain pondéral chez les femelles, une diminution du pH urinaire et une augmentation de l'incidence des cataractes et des effets testiculaires chez les rats mâles vieillissants, ainsi qu'une augmentation de l'irritation de l'estomac chez les deux sexes. Cette étude n'a indiqué aucune activité tumorigène liée à l'exposition au glyphosate.

Cette étude et l'ensemble des autres données toxicologiques furent évaluées par un comité de pairs. Ce comité qui devait mettre particulièrement l'emphase sur l'évaluation du potentiel cancérogène du glyphosate, décida de classer ce produit dans le groupe E (évidence de non-cancérogénicité chez l'humain) en raison du manque d'évidence de cancérogénicité convaincante dans des études adéquates chez deux espèces animales. (US EPA, 1993a)

Aucune étude de toxicité chronique n'a été effectuée avec l'AMPA, mais les données relatives au glyphosate laissent supposer que son métabolite principal ne serait pas oncogène (Williams *et al.*, 2000).

Les résultats d'études de toxicité chronique avec différentes espèces animales indiquent que le glyphosate n'est pas cancérogène.

2.5 EFFET SUR LE DÉVELOPPEMENT ET SUR LA REPRODUCTION

Un résumé des valeurs de NOEL des études sur le développement et la reproduction du glyphosate et les effets toxiques correspondants est présenté au tableau 2.4.

Dans une étude chez des rats gravides exposés par gavage entre le 6^e et le 19^e jour de gestation, on a observé une absence d'ossification chez les fœtus dont la mère avait reçu une dose de 3 500 mg/kg/jr (Doliner, 1991).

Chez les lapins gravides exposés par gavage à des doses de 0, 75, 175 ou 350 mg/kg/jr entre le 7^e et le 27^e jour de la gestation, on rapporte des signes cliniques de toxicité et une réduction passagère du poids corporel est apparue aux deux plus fortes doses. Des malformations ont été observées mais elles n'étaient pas liées au traitement et leur nombre n'excédait pas les valeurs pour les témoins (Monsanto, 1980 dans US EPA, 1993a).

Tableau 2.4 NOEL des études sur le développement et la reproduction et les effets toxiques correspondants pour le glyphosate

Étude chronique	NOEL mg/kg/jr	Effet	Référence
Reproduction			
Rat (3 générations)	10	Dilatation des tubules rénaux de la génération F _{3b} à des doses maternelles de 30 mg/kg/jr	Bio/Dynamics, 1981 dans US EPA, 1992a
Rat (2 générations)	100 (SBSC) 500 (US EPA)	Diminution de poids des petits et des adultes à 500 mg/kg/jr Réduction du poids maternel chez les femelles F, et les petits F _{2a} à 500 mg/kg/jr	Doliner, 1991; Reyna, 1990 dans US EPA, 1992a
Tératogénicité			
Rat (entre les jours 6 à 19 de la gestation)	1 000	Non-ossification du sternum à la dose toxique pour la mère (3 500 mg/kg/jr)	Doliner, 1991
Lapin (entre les jours 7 à 27 de la gestation)	350 (foetal) 175 (maternel)	Réduction passagère du poids corporel chez les mères Pas d'effet tératogène	Monsanto, 1980 dans US EPA, 1993a

Lors d'une étude de reproduction portant sur trois générations, on a exposé des rats par voie alimentaire. Aucun effet lié à la fertilité ou la reproduction ne fut observé. On a cependant constaté une dilatation accrue des tubules rénaux chez les rejetons mâles de la génération F_{3b} lorsque les mères recevaient des doses de 30 mg/kg/jr (Bio/dynamics, 1981 dans US EPA, 1992a). Cependant, dans une autre étude chez les rats exposés sur deux générations à des concentrations de 0, 100, 500 et 1 500 mg/kg/jr, il n'y a pas eu d'atteinte rénale liée au traitement et décelable à l'examen histopathologique (Reyna, 1990 dans US EPA, 1992a).

Les résultats des différentes études indiquent que le glyphosate et l'AMPA ne présenteraient pas de potentiel toxique significatif pour la reproduction et le développement. Les principaux effets ont généralement été observés à des doses toxiques pour les mères.

2.6 GÉNOTOXICITÉ

Le glyphosate technique s'est avéré négatif lors d'une multitude de tests de mutation génique (*in vitro*), de modifications chromosomiques (*in vitro*) et de dommages à l'ADN (*in vivo* et *in vitro*) (Williams *et al.*, 2000; WHO, 1994).

La formulation de Roundup^{MD} s'est révélée faiblement génotoxique à des doses variant de 0,25 à 25 mg/ml lors d'un test basé sur l'échange de chromatides sœurs. (Vigfusson et Vyse, 1980).

3 ADDITIF ET CONTAMINANT DE LA FORMULATION ROUNDUP^{MD}

3.1 POLYOXYÉTHYLÈNE AMINE (POEA)

Le POEA est un agent tensioactif anionique utilisé dans la formulation de Vision^{MD} et de Roundup^{MD} dans une proportion approximative de 15 %. C'est un dérivé de gras animal connu chimiquement comme étant un amine gras polyoxyéthylène. Les surfactants anioniques sont souvent utilisés dans les détergents, les savons anioniques et les shampoings.

Il existe peu de données spécifiques au POEA, les bases de données toxicologiques nous référant à la classe des surfactants ou des détergents anioniques sans faire de distinction.

Le POEA serait classé dans la liste 3 des ingrédients inertes de US EPA (USDA, 1988b). Cette liste contient environ 800 ingrédients inertes jugés non prioritaires en terme d'action réglementaire. Afin de mieux situer ces produits, voici une description des produits classés dans les listes 1, 2, 3 et 4.

Liste 1: Produits inertes ayant démontré un potentiel cancérigène, des effets sur le développement, des effets neurotoxiques ou présentant des risques écologiques et qui sont prioritaires en matière d'action réglementaire.

Liste 2: Produits hautement prioritaires parce que les données de toxicité sont subjectives mais non concluantes, parce que des effets chroniques sur la santé sont possibles ou parce qu'ils ont une structure similaire aux produits de la liste 1.

Liste 3: Produits jugés non prioritaires en terme d'action réglementaire parce que les données de toxicité ou l'évaluation de leurs structures chimiques n'entretenaient pas d'inquiétude quant à la toxicité ou les risques d'utilisation des produits.

Liste 4: Ingrédients inertes généralement reconnus comme sécuritaires.

Les DL₅₀ orale et cutanée chez le rat sont respectivement de 1 200 et > 1 260 mg/kg pour le POEA. Le surfactant serait sévèrement irritant pour la peau et corrosif pour les yeux chez le lapin (Williams *et al.*, 2000). Toutefois, une solution de POEA à 30 % n'aurait pas produit d'irritation ou de sensibilisation cutanée chez l'humain (USDA, 1988a). La toxicité aiguë du POEA semble être plus importante que celle du glyphosate technique (DL₅₀ > 4 000 mg/kg chez le rat).

Dans des cas d'ingestion intentionnelle de la formulation commerciale de Roundup^{MD}, les résultats cliniques suggèrent que le surfactant pourrait être la cause de la toxicité de la formulation, même si dans plusieurs des cas d'intoxications on a décelé la présence de médicaments et d'alcool (Smith et Oehme, 1992). Il est en effet connu qu'une consommation d'alcool excessive peut provoquer la suppression des réflexes et amener à des troubles respiratoires graves. Il est donc difficile de connaître l'impact réel du surfactant sur la toxicité de la formulation commerciale.

Sawada et Nagai (1987) rapportent cependant deux cas cliniques pour lesquels les effets observés étaient extrêmement similaires à des cas d'empoisonnement au Roundup^{MD}, soit un cas avec un shampoing et un autre avec un dispersant. Dans les deux cas, on observa de l'hypervolémie, une leucophlegmasie, de l'œdème pulmonaire, des symptômes de la voie digestive, de la stupeur et une hémolyse. Une diminution importante du coefficient d'efficacité du ventricule gauche du cœur ainsi que du système vasculaire périphérique furent aussi observées.

Il est difficile d'évaluer l'importance du POEA dans la toxicité de la formulation de Roundup^{MD} ou de Vision^{MD}. La formulation commerciale présente une faible toxicité aiguë (DL₅₀ = 5 400 mg/kg chez le rat) et lorsqu'on a soulevé l'hypothèse que les effets observés lors d'ingestion volontaire pourraient être attribuables aux surfactants, on n'a pas tenu compte des variables confondantes comme la consommation d'alcool ou de médicaments.

Puisque le POEA présente une toxicité supérieure au glyphosate technique, nous ne pouvons éliminer l'hypothèse d'un lien entre ce produit et les effets observés lors de l'ingestion de la formulation commerciale. Il est probable que le POEA soit responsable des irritations de la voie gastro-intestinale lors de l'ingestion. Les études animales n'ont cependant pas démontré de différence significative entre la toxicité du produit technique et la toxicité de la formulation commerciale ce qui laisse supposer que l'humain pourrait être plus sensible.

La toxicité subchronique du POEA a été évaluée lors d'études d'une durée de 1 ou 3 mois chez le rat et de 14 semaines chez le chien. Les principaux effets observés étaient liés aux propriétés irritantes du surfactant pour la voie gastro-intestinale (Williams *et al.*, 2000). À des doses maternelles toxiques, le POEA n'a eu aucun effet sur les fœtus. Le surfactant ne serait pas tératogène (Williams *et al.*, 2000).

3.2 N-NITROSOGLYPHOSATE

Le N-nitrosoglyphosate (NNG) a été reconnu comme un micro-contaminant de la matière active technique et les concentrations trouvées seraient de l'ordre de 0,1 à 0,4 ppm (la limite de détection était de 0,1 à 0,2 ppm). Cependant, selon Agriculture Canada, la concentration réelle de ce contaminant dans le produit formulé serait inférieure au seuil de détection de 0,05 ppm (Doliner, 1991).

US EPA a établi que le glyphosate technique contenait 0,1 ppm ou moins de NNG, l'agence n'a donc pas exigé de recherche supplémentaire pour ce contaminant de type nitrosamine (USDA, 1988a). L'Agence américaine considère de plus que le NNG comme contaminant du glyphosate technique ne constitue pas un risque pour la santé humaine.

Bien que les bases de données sur le contaminant NNG ne soient pas complètes, Santé Canada considère que les données sur l'exposition aiguë ou à court terme sont suffisantes pour affirmer que le NNG n'est pas plus toxique que le glyphosate sous forme d'acide (Doliner, 1991).

Par ailleurs, il a été impossible de détecter des traces de NNG dans les formulations commerciales de Vision^{MD} ou de Roundup^{MD} et il est peu probable que l'utilisation forestière de ces produits amène à la formation de NNG dans le sol.

Selon les données disponibles, le NNG ne serait pas tératogène, mutagène ou oncogène (Doliner, 1991). Nous n'avons cependant pas les détails de ces études.

Pour toutes ces considérations, nous croyons que le NNG comme contaminant du glyphosate technique ne constitue pas un risque pour la santé humaine.

4 TOXICITÉ CHEZ L'HUMAIN

Les résultats de plusieurs enquêtes démontrent que la toxicité aiguë et le potentiel irritant du Roundup^{MD} chez l'humain sont faibles. Par exemple, l'étude de Maibach (1986), démontre que le Roundup^{MD} ne serait pas plus irritant qu'un nettoyeur tout usage, un shampoing pour bébé ou un détergent de lave-vaisselle (Maibach, 1986). La formulation commerciale n'a pas démontré d'évidence d'induction de photo-irritation, de dermatite allergique ou photo-allergique, ni de sensibilisation cutanée.

En milieu professionnel, peu d'incidents sont rapportés si l'on considère l'utilisation importante du Roundup^{MD} à travers le monde. Jauhainen *et al.* (1991) ont évalué les effets à court terme de l'exposition au glyphosate chez des applicateurs en milieu agricole. Aucun effet ne fut observé au niveau des paramètres hématologiques, chimiques, pulmonaires et cardiaques. Les quelques études ayant utilisé la surveillance biologique pour évaluer l'exposition professionnelle démontrent généralement de faibles niveaux d'absorption de glyphosate (Centre de toxicologie du Québec, 1988; Jauhainen *et al.*, 1991; Lavy *et al.*, 1992). Pour la majorité des travailleurs ayant participé à ces études, les concentrations urinaires de glyphosate mesurées étaient généralement en deçà des limites de détection.

Des irritations oculaires et cutanées sont parfois rapportées pour le produit concentré mais l'exposition au produit dilué résulte très rarement en des effets nocifs significatifs. Par ailleurs, les effets irritants sont toujours transitoires (Williams *et al.*, 2000).

Les données disponibles sur l'ingestion volontaire de Roundup^{MD} indiquent que des décès ou d'autres effets sérieux peuvent survenir mais uniquement lorsque des quantités importantes sont ingérées.

Les données chez l'humain concordent avec les données expérimentales chez les animaux qui démontrent une faible toxicité du glyphosate et du Roundup^{MD}.

5 APPRÉCIATION QUALITATIVE DES RISQUES POUR LA POPULATION COLOMBIENNE

5.1 APPRÉCIATION DE LA TOXICITÉ DU ROUNDUP ET DU GLYPHOSATE

L'absorption orale du glyphosate et de l'AMPA est faible et les deux produits sont rapidement excrétés sous forme inchangée. Par ailleurs, les données provenant d'études avec le Roundup^{MD} indiquent une très faible absorption cutanée et aucune bioaccumulation dans les tissus n'a été observée chez les animaux. Ces données laissent supposer un faible potentiel d'exposition systémique au Roundup^{MD}.

Aucun effet toxique significatif n'a été observé lors des études de toxicité aiguë, sub-chronique ou chronique. Une exposition oculaire directe avec la formulation commerciale de Roundup^{MD} peut provoquer une irritation transitoire alors que les effets sont généralement minimes lors d'une exposition au produit utilisé à des taux de dilution usuels. Les nombreuses études de génotoxicité n'indiquent aucun potentiel mutagène du glyphosate. Par ailleurs, les résultats des nombreuses études alimentaires chroniques indiquent que le glyphosate ne serait pas cancérigène. Le glyphosate, l'AMPA et le POEA n'ont pas d'effet significatif sur la reproduction ou le développement et aucun de ces produits n'est tératogène. Par ailleurs, aucune donnée ne permet de croire que le Roundup^{MD} pourrait être un modulateur endocrinien.

Le Roundup^{MD} fait partie des herbicides les moins toxiques à l'heure actuelle et malgré son utilisation importante à travers le monde peu de cas d'intoxication significative sont rapportés. Les cas d'intoxication graves sont le résultat d'ingestion volontaire dans un but suicidaire. Aux taux d'application normalement prescrits, les principaux effets rapportés sont principalement des irritations oculaires transitoires et dans une moindre mesure des irritations cutanées.

L'ensemble des données toxicologiques disponibles indique que le Roundup, sa matière active (glyphosate) et son principal métabolite (AMPA) ainsi que le surfactant qui entre dans la composition de la formulation commerciale (POEA), offrent un bon niveau d'innocuité et qu'il est peu probable que son utilisation soit responsable d'effets systémiques significatifs.

5.2 RISQUES ASSOCIÉS À L'UTILISATION DU ROUNDUP^{MD} DANS LE CONTEXTE NORD-AMÉRICAIN (ANALYSE DE RISQUE)

Certains auteurs ont évalué les risques pour la population et les travailleurs suite à l'application de Roundup^{MD} en milieu forestier (Samuel *et al.*, 1994) ou agricole (Williams *et al.*, 2000). Dans la première analyse, des scénarios du pire cas réaliste ont

été utilisés pour évaluer les risques pour des personnes résidant à proximité d'un site traité ou pour un chasseur-pêcheur afin de tenir compte des habitudes particulières des amérindiens. Ce dernier scénario fait référence à une personne qui s'approvisionne en denrées alimentaires provenant du site traité et en eau potable contaminée par la dérive. Pour les deux scénarios, les taux résiduels les plus élevés retrouvés dans les différents médiums (eau, sol, aliments, air ambiant, végétation) ont été retenus pour estimer les expositions totales de la population (cutanée + orale + respiratoire). Les niveaux de risque ont été estimés pour des expositions aiguës, subchroniques et chroniques. Par ailleurs, un scénario accidentel a aussi été présenté. Pour ce scénario, les auteurs présumaient qu'une personne se trouvait sous la rampe d'arrosage d'un aéronef et qu'elle était exposée au glyphosate par les voies cutanée et respiratoire.

Aux conditions d'utilisation décrites par Samuel *et al.* (1994), aucun scénario n'a démontré des niveaux d'exposition qui dépassaient les valeurs de référence choisies pour les expositions aiguës, subchroniques et chroniques. Toutefois, les auteurs ont noté la possibilité d'irritations oculaires et cutanées pour le scénario d'exposition accidentelle.

Williams *et al.* (2000) ont présenté des scénarios d'exposition pour des applicateurs professionnels et pour le sous-groupe des enfants de 1 à 6 ans. Un scénario de type accidentel incluant une exposition à la dérive, des contact avec la végétation traitée et la consommation de fruits sauvages contaminés a aussi été présenté. Les auteurs ont conclu, que selon les conditions d'utilisation actuelles aux États-Unis, les doses d'exposition estimées seraient de beaucoup inférieures aux indicateurs de risque et offrirait un très bon facteur de sécurité pour les applicateurs professionnels et les enfants.

Selon les conclusions des deux analyses de risque évaluées, le Roundup^{MD} ne présenterait pas un potentiel de risque à la santé pour les humains dans les conditions d'utilisation connues en Amérique du Nord. Les auteurs des deux études ont par ailleurs soulevé que les scénarios du pire cas réaliste utilisés étaient très conservateurs et qu'il était peu probable que de tels niveaux d'exposition soient atteints dans des conditions réelles d'utilisation.

5.3 RISQUE ASSOCIÉ À L'UTILISATION DU ROUNDUP^{MD} DANS LE CONTEXTE DU CONTRÔLE DES PLANTATIONS DE COCAÏNE

Tel que déjà spécifié, il nous est impossible d'évaluer quantitativement les risques d'exposition pour la population colombienne qui s'adonne à la culture de la cocaïne et qui est visée par les programmes d'épandage de Roundup^{MD}.

La principale inquiétude que nous avons est en rapport avec les forts taux d'application utilisés pour les applications aériennes. En effet, ceux-ci seraient 100 fois plus élevés que les taux normalement recommandés en Amérique du Nord. Si ces taux visent à compenser les pertes de produits qu'implique la dérive occasionnée par des vols en haute altitude, nous pouvons croire que les résidus au sol, dans l'eau, dans

les potagers, sur la végétation, etc., ne devraient pas être en proportion avec le taux d'application. Toutefois, les taux résiduels devraient quand même être plus importants que les taux normalement retrouvés dans des conditions normales d'utilisation.

D'autre part, nous ne connaissons pas la fréquence possible des applications. Si les traitements doivent être répétés en cours d'année, et ce, année après année, il va de soi qu'il est impossible de faire une quelconque appréciation qualitative du risque à long terme à partir des analyses de risque présentées à la section précédente. Par exemple, pour les travaux de contrôle de la végétation forestière présentés par Samuel *et al.* (1994), tout au plus 2 applications seront faites sur une période de 50 ans.

Comme le glyphosate se lie rapidement aux sédiments, on retrouve généralement de faibles concentrations de ce produit dans l'eau. Toutefois si les sources d'eau potable de la population concernée sont directement pulvérisées, des concentrations importantes pourraient être mesurées dans les quelques heures qui suivent la pulvérisation. Par ailleurs, comme le glyphosate est non sélectif, il faudrait que les habitants cueillent rapidement les légumes après l'application s'ils veulent les consommer car l'effet du produit est généralement assez rapide à savoir quelques jours. Le fait de cueillir les légumes dans un court délai après l'application peut limiter l'absorption du glyphosate par le légume car le produit est principalement absorbé par les feuilles puis rediffusé dans la plante entière. Comme les résidus se retrouveront principalement en surface des légumes, il est juste de penser qu'un bon lavage et le procédé de cuisson favoriseront une importante diminution des concentrations. Il demeure que les taux résiduels retrouvés devraient être supérieurs aux niveaux de résidus maximaux acceptables dans de nombreux pays.

Il a été démontré que des quantités appréciables de glyphosate doivent être ingérées pour que se produisent des effets systémiques importants. Bien qu'il soit peu probable que de tels effets se manifestent dans le cas des populations concernées, nous ne pouvons en exclure la possibilité en raison des conditions particulières d'exposition.

Comme les habitants des régions visées ne sont assurément pas avertis avant une application de phytocide, les risques d'expositions cutanée et respiratoire sont probablement plus importants pour ces gens qui ne disposent d'aucun moyen de protection individuelle. Toutefois, comme le glyphosate est faiblement absorbé par la peau et qu'il est faiblement toxique pour cette voie d'exposition et pour la voie respiratoire, il est peu probable qu'il en résulte des effets systémiques importants. Par contre, tout comme le démontre le scénario d'exposition accidentelle proposé par Samuel *et al.* (1994), des irritations oculaires et cutanées demeurent possibles.

6 CONCLUSION

Il est possible que les populations concernées puissent présenter des symptômes légers d'intoxication aiguë dont principalement des effets irritatifs. Ces effets devraient toutefois être transitoires.

Bien que l'ensemble des données concernant la toxicité subchronique et chronique du Roundup^{MD}, de sa matière active et du surfactant démontre une bonne innocuité du produit, nous ne pouvons exclure la possibilité que les doses d'exposition à long terme dépassent les doses de référence et ce, surtout si la fréquence des applications est importante. Toutefois, à la lumière des données toxicologiques disponibles, il apparaît peu probable que la population développe des problèmes de santé chroniques significatifs.

De nombreuses incertitudes nous empêchent de faire une analyse plus précise des risques d'exposition pour les populations concernées. Une étude de caractérisation des résidus générés par les applications et de l'exposition des populations (surveillance biologique) nous permettraient sûrement de tirer des conclusions fermes dans ce dossier, mais en attendant, nous ne pouvons éliminer la possibilité d'incidents.

7 BIBLIOGRAPHIE

Bababunmi EA, Olorunsogo OO, Bassir O, 1978. Toxicology of glyphosate in rats and mice. *Toxicology and Applied Pharmacology* 45(1):319-20.

Bio/Dynamics, Inc, 1981 dans US EPA, 1992a.

Centre de toxicologie du Québec, 1988. Étude de l'exposition professionnelle des travailleurs forestiers exposés au glyphosate, 65 p.

Doliner LH, 1991. Emploi avant récolte du glyphosate (Roundup^{MD}), Document de travail, Agriculture Canada, Direction des pesticides, 107 p.

Jauhiainen A, Räsänen K, Sarantila R, Nuutinen J, Kangas J, 1991. Occupational exposure of forest workers to glyphosate during brush saw spraying work, *Am Ind Hyg Assoc J* 52(2):61-4.

Killeen JC, 1975. A Twenty-one day dermal toxicity study of Mon 2134 (Roundup formulation) in male rabbits, Rapport non publié de Bio/Dynamics, Inc., Projet No 1245/75, NJ, USA.

Lavy TL, Cowell JE, Steinmetz JR, Massey JH, 1992. Conifer seedling nursery workers exposure to glyphosate. *Arch Environ Contam Toxicol* 22:6-13.

Maibach HI, 1986. Irritation, sensitization, photoirritation and photosensitization assays with a glyphosate herbicide dans *Contact Dermatitis* 5:152-6.

Maibach HI, 1983. Elimination of ¹⁴C-glyphosate in Rhesus monkeys following a single dose : percutaneous absorption of ¹⁴C-glyphosate in Roundup formulation in Rhesus monkeys following a single topical dose. Unpublished report, University of California, School of Medicine, San Francisco, CA.

Monsanto, 1983a. Acute inhalation study with rats, ML-81-201; EHL No 810093.

Monsanto, 1983b. Roundup (33%) use-dilution: 28-day inhalation study in rats, ML-83-015, EHL No 8300025.

Monsanto, 1980 dans US EPA, 1993a.

Reyna MS, 1990. Two generation reproduction study with glyphosate in Sprague-Dawley rats, Monsanto Agricultural Company, St.Louis, Missouri, MSL-10387, EPA. MRID 416215-01, dans US EPA, 1992a.

Samuel O, Houde L, Phaneuf D, 1994. Évaluation de risques à la santé humaine attribuables à l'utilisation de phytocides en milieu forestier, Sainte-Foy, Centre de Toxicologie du Québec pour le ministère des Ressources naturelles du Québec, Direction de l'environnement forestier, 177 p., annexes.

Sawada Y, Nagai Y, 1987. Roundup^{MD} poisoning - its clinical observation possible involvement of surfactant, Journal of Clinical and Experiment Medicine 143(1):25-7.

Smith EA, Oehme FW, 1992. The biological activity of glyphosate to plants and animals: a literature review. Veterinary and Human Toxicology 34(6): 531-43.

Stout LD, Ruecker FA, 1990 dans US EPA, 1992a.

USDA Forest Service, 1988a. Managing competing and unwanted vegetation, final environmental impact statement, Appendices D & H, Pacific Northwest Region.

USDA Forest Service, 1988b. Vegetation management in the Appalachian Mountains, draft environmental impact statement, Appendices, vol. 11, chap. 3, p. 47-51.

USDA Forest Service, 1984. Pesticide background statement: Volume 1: Herbicides, Agriculture Handbook, No 633, 72 p.

US EPA, 1993. Pesticides tolerances for glyphosate, Federal Register 58(85):26726.

US EPA, 1992. Drinking water criteria document for glyphosate, PB92-173392, Washington DC, 65 p.

Vigfusson NV, Vyse ER, 1980. The effect of pesticides, Dexon, Captan and Roundup, on sister-chromatid exchanges in human lymphocytes in vitro, Mutagene Resources, 79 p. 53-7.

Wester RC, Melendres J, Sarason R, McMaster J, Maibach HI, 1991. Glyphosate skin binding, absorption, residual tissue distribution and skin decontamination, Fundamental and Applied Toxicology 16:725-32.

WHO, 1994. Glyphosate, environmental health criteria No. 159. World Health Organization, Geneva.

Williams GM, Kroes R, Munco C, 2000. Safety evaluation and risk assessment of the herbicide Roundup and its active ingredient, glyphosate for humans, Regulatory Toxicology and Pharmacology (31):117-65.