Analyse des effets recombinogènes d'une formulation commerciale d'herbicide à base de glyphosate

Oestreicher, N. and Vélot, C., 2026, *Environmental Toxicology and Pharmacology*
https://doi.org/10.1016/j.etap.2026.105213

Explications préalables :

La mitose est le processus de division cellulaire : une cellule se divise pour donner deux cellules filles identiques.
Chez nous, les humains, comme chez de très nombreux organismes vivants, les chromosomes sont en deux exemplaires. Dans chaque paire de chromosomes, l'un provient du "père", l'autre (chromosome homologue) provient de la "mère". Chaque gène est donc en deux exemplaires : on parle des deux allèles d'un gène. Le plus souvent, les deux allèles d'un gène sont parfaitement identiques : on parle d'un état homozygote. Mais dans un certain nombre de cas, il peut y avoir une mutation sur l'un des deux gènes (le "paternel" ou le "materne") et les deux allèles sont donc différents : on parle d'état hétérozygote.
Lors de chaque mitose, la cellule doit dupliquer ses chromosomes (chaque chromosome sera donc momentanément en 4 exemplaires : 2 "paternels" et 2 "maternels") afin que chaque cellule fille récupère le même matériel génétique (chacune deux exemplaires de chaque chromosome : 1 "paternel" et 1 "maternel").
Lors de la mitose, au moment où les chromosomes sont en 4 exemplaires, il peut y avoir des échanges entre chromosomes homologues : on parle de recombinaisons — et dans ce cas précis, de recombinaisons mitotiques.
Pour un gène donné, si on est à l'état homozygote, ces échanges n'auront aucune conséquence. Mais si on est à l'état hétérozygote, ces échanges peuvent résulter à un retour à l'état homozygote, c'est-à-dire où les deux versions du gène redeviennent identiques. Soient les deux gènes seront alors dans la version normale (non mutée), soit ils seront tous les deux dans la version mutée. On parle alors de perte d'hétérozygotie.
Or la plupart des mutations sont récessives, c'est-à-dire que le gène muté est parfaitement compensé par son homologue non muté. Autrement dit, à l'état hétérozygote, la mutation est là mais elle ne se manifeste pas (elle n'a pas de conséquence et n'entraine donc aucun dysfonctionnement visible). En revanche, à l'état homozygote, où les deux versions d'un même gène portent la mutation, il n'y a plus de compensation et le dysfonctionnement (dû au fait que le gène en question ne peut plus du tout remplir sa fonction) se manifeste.
Une perte d'hétérozygotie peut donc résulter en la manifestation d'une pathologie

Notre étude :

L'étude que nous venons de publier n'a pas été réalisée sur des cellules humaines ou animales mais sur un champignon du sol qui constitue un organisme modèle de laboratoire. C'est notamment l'organisme de choix pour étudier les potentiels effets recombinogènes d'une substance ou mélange de substances (médicament, pesticide…), car le moment où ses

chromosomes sont en 4 exemplaires — et où peuvent donc se produire les recombinaisons mitotiques — représente la majeure partie de son cycle cellulaire.
Nous montrons dans cette étude qu'une formulation commerciale d'herbicide à base de glyphosate (HBG)— *GT Plus* contenant 450g/L de glyphosate — stimule les recombinaisons mitotiques. Plus précisément, leur fréquence est augmentée d'un facteur 2 à 3 quand le champignon est exposé à une concentration d'herbicide correspondant à une dose 100 fois inférieure à celle utilisée en agriculture.

Portée de ces résultats dans le contexte d'une exposition humaine ou animale aux HBG

Comme expliqué plus haut, une conséquence directe de la recombinaison mitotique est la perte d'hétérozygotie. Or celle-ci est reconnue comme étant une altération génétique moléculaire fréquente dans divers cancers humains ou animaux[1-14]. Il existe en effet chez les humains (et les animaux en général) de nombreux « *gènes pompiers* » appelés gènes suppresseurs de tumeurs (GST) dont le rôle est de bloquer la multiplication incontrôlée de cellules pour empêcher un processus de tumorisation pouvant aboutir à un cancer. Dans une situation hétérozygote, où l'un des deux exemplaires d'un GST est muté, la recombinaison mitotique peut entraîner le passage à un état homozygote où les deux allèles sont mutés, et donc une perte totale de fonction de ce gène qui ne peut alors plus remplir son rôle de « *pompier* ». C'est ce qui a été démontré, par exemple, avec les GST *RB1, WT1 et TP53* dans le rétinoblastome, la tumeur de Wilms et le syndrome de Li-Fraumeni[15]. Une telle perte d'hétérozygotie au niveau d'un GST a également été observée pour le gène *p53* dans des tumeurs de l'estomac chez la souris[3] et dans des cancers du sein chez l'humain[14], ainsi que pour le gène *N-ras* dans des leucémies chez le rat[5].
Si les HBG sont désormais clairement associés aux lymphomes non hodgkinien, l'effet recombinogène mis en évidence dans cette étude — par la perte d'hétérozygotie qu'il peut induire — va dans le sens d'un risque cancérigène beaucoup plus large. Cela souligne, par conséquent, la nécessité, pour une évaluation sérieuse et complète de diversifier les organismes modèles ainsi que les modalités d'exposition non pas au glyphosate seul, mais aux formulations commerciales.

---

1 Bianchi et al., 1991, PNAS : https://doi.org/10.1073/pnas.88.17.7590
2 Davis et al., 1994, Carcinogenesis : https://doi.org/10.1093/carcin/15.8.1637
3 Ushijima et al., 1995, Mol. Carcinog. : https://doi.org/10.1002/mc.2940120105
4 Toyota et al., 1996, Mol. Carcinog. : https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-2744(199603)15:3<176::AID-MC3>3.0.CO;2-G
5 Osaka et al., 1997, Mol. Carcinog. : https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-2744(199704)18:4<206::AID-MC4>3.0.CO;2-B
6 Abujiang et al., 1998, Oncogene : https://doi.org/10.1038/sj.onc.1202230
7 Wijnhoven et al., 1998, PNAS : https://doi.org/10.1073/pnas.95.23.13759
8 Chen et al., 1999, Jpn. J. Cancer : https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.1999.tb00821.x
9 Brandau et Böhle, 2001, Eur. Urol. : https://doi.org/10.1159/000052494
10 Wijnhoven et al., 2001, Mutat. Res : https://doi.org/10.1016/S0027-5107(00)00163-9
11 Benavides et al., 2003, Mol. Mutagen. : https://doi.org/10.1002/em.10155
12 Wijnhoven et al., 2003, Carcinogenesis : https://doi.org/10.1093/carcin/24.1.139
13 Snir et al., 2017, Mod. Pathol. : https://doi.org/10.1038/modpathol.2017.66
14 Ghaleb et al., 2019, Commun. Biol. : https://doi.org/10.1038/s42003-019-0669-y
15 Knudson, 1993, PNAS : https://doi.org/10.1073/pnas.90.23.10914