



HAL
open science

Impact de l'exposition au glyphosate sur la neuroplasticité – de la mère à la descendance

Thierry D Charlier

► **To cite this version:**

Thierry D Charlier. Impact de l'exposition au glyphosate sur la neuroplasticité – de la mère à la descendance. Cahiers de Nutrition et de Diététique, 2024, Cahiers de Nutrition et de Diététique, 59 (2), pp.128-139. 10.1016/j.cnd.2023.12.006 . hal-04457893

HAL Id: hal-04457893

<https://hal.science/hal-04457893>

Submitted on 15 Apr 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

**IMPACT DE L'EXPOSITION AU GLYPHOSATE SUR LA NEUROPLASTICITE - DE LA
MERE A LA DESCENDANCE**

Thierry D. Charlier^{1,2}

1. Univ Rennes, Inserm, EHESP, Irset (Institut de recherche en santé, environnement et travail) - UMR_S 1085, Rennes, F-35000, France.
2. Univ Rennes, ImPACcell Plateform, BIOSIT, Rennes, F-35000, France.

Adresse de correspondance

Thierry Charlier

Irset - Inserm UMR_S 1085

9 avenue du Prof. Léon Bernard

35000 RENNES, France

Tel : +33 (0)223234190

Courriel : thierry.charlier@univ-rennes.fr

- Le glyphosate pourrait impacter le système nerveux et le comportement
- Le microbiote semble être une cible du glyphosate
- Les mères devraient être prise en compte dans les analyses toxicologiques

Mots clefs : Comportement maternel, hippocampe, rat, neuroplasticité, microbiote intestinal, mère

Key words : Maternal behavior, hippocampus, rat, neuroplasticity, intestinal microbial, mother

Résumé

1
2 Le glyphosate, une molécule utilisée dans la composition de très produits phytosanitaires, semble
3 impacter le comportement et le système nerveux de nombreuses espèces animales, y compris l'humain.
4 Nos travaux, et ceux de nombreux autres laboratoires, suggèrent ainsi que le glyphosate, utilisé seul ou
5 sous formulation commerciale, altère de nombreux marqueurs de la neurotransmission, notamment au
6 niveau de l'hippocampe, région du cerveau importante pour les processus de mémorisation. Alors que
7 la majorité des travaux s'intéresse à l'impact de ce composé sur le neurodéveloppement, nous nous
8 sommes focalisés sur les mères, en utilisant un modèle rongeur. L'administration de relativement faibles
9 doses de glyphosate avec l'alimentation montre un impact sur le comportement maternel de ces mères
10 et sur la neurocircuiterie. Il semble que cet impact du glyphosate sur le cerveau résulte d'une altération
11 du microbiote intestinal mais un effet direct sur les cellules nerveuses n'est pas encore exclu. Il est
12 nécessaire de mieux caractériser si et comment le glyphosate, seul ou sous formulation commerciale, à
13 doses environnementales, pourrait influencer la neurophysiologie et le comportement. L'inclusion des
14 femelles, y compris gestantes, dans les études permettra de mieux généraliser les études en toxicologie.
15
16
17
18
19
20
21
22
23

Summary

24
25
26
27 Glyphosate, a molecule used in many crop protection products, appears to have an impact on the
28 behavior and nervous system of many animal species, including humans. Work performed in our and
29 several other laboratories suggests that glyphosate, used alone or in commercial formulations, alters
30 numerous markers of neurotransmission, particularly in the hippocampus, a brain region important for
31 memory processes and emotion. While the majority of studies focus on the impact of this compound on
32 neurodevelopment, we focused on mothers, using a rodent model. The administration of relatively low
33 doses of glyphosate in the diet had an impact on maternal behavior and neurocircuitry. Our work further
34 suggests that the impact of glyphosate on the brain results from an alteration of the gut microbiota, but
35 a direct effect on neurons or glial cells has not yet been ruled out. There is a need to better characterize
36 whether and how glyphosate, alone or in commercial formulations, at environmental concentrations,
37 could influence neurophysiology and behavior. The inclusion of females, including pregnant females,
38 in the studies will enable better generalization of toxicology studies.
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Introduction

1 Le glyphosate (N-phosphonométhyl-glycine), initialement breveté comme chélateur d'ions
2 métalliques divalents (US Patent No. 3160632A) est plus largement connu pour ces propriétés herbicides,
3 brevetés en 1971 (US Patent No. 3799758). Le glyphosate entre actuellement dans la composition de plus
4 de 750 herbicides à large spectre utilisés dans le monde entier et en moins de 20 ans, l'utilisation de cette
5 molécule a considérablement augmenté, passant d'environ 50 000 tonnes de composé bioactif vendus
6 en 1994 à plus de 750 000 tonnes après 2014 [1], et très probablement une croissance au-delà [2]. Cette
7 augmentation est principalement liée au développement de maïs et de soja génétiquement modifiés et
8 résistants au glyphosate, ainsi que des techniques d'application du glyphosate avant la récolte pour une
9 dessiccation accélérée (cfr informations dans [3]). Plusieurs études suggèrent que le glyphosate et ses
10 métabolites persistent dans l'eau [4] et la poussière [5]. Tout aussi important dans le cadre
11 épidémiologique, plusieurs analyses qualitatives mettent en évidence la présence du glyphosate dans les
12 aliments, tels les céréales les fruits et les légumes [6, 7], mais également dans le poisson [8] et le lait
13 infantile [9]. Tout ceci semble clairement indiquer que l'exposition de la population, y compris non
14 professionnelle, par le glyphosate est généralisée.

15 Le glyphosate inhibe la 5- enolpyruvyl shikimate- 3- phosphate synthase (EPSPS), une enzyme
16 clé de la voie du shikimate [10]. Cette voie métabolique est nécessaire à la biosynthèse des composés
17 aromatiques tels que le tryptophane, la tyrosine et la phénylalanine chez les plantes, d'où son utilisation
18 comme herbicide, mais aussi chez les algues, les champignons, les bactéries et les Archaea. Cette voie
19 étant absente chez les vertébrés, le glyphosate a longtemps été considéré comme sans danger pour les
20 animaux, y compris les humains [10, 11]. Cependant, un certain nombre d'études ont mis en évidence
21 un lien entre l'exposition aux herbicides à base de glyphosate (glyphosate-based herbicides : GBH) et
22 certains cancers chez l'humain, et plus particulièrement les lymphomes non-Hodgkiniens (par exemple
23 [3, 12]) tandis que d'autres travaux ne trouvent aucune association [13-16], cette divergence rendant
24 l'évaluation des risques difficile pour les agences de réglementation. En 2015, le glyphosate a été classé
25 comme "probablement cancérigène pour l'humain" (groupe 2A) par le Centre International de
26 Recherche sur le Cancer [17], tandis que l'Autorité européenne de sécurité des aliments [18] et l'Agence
27 européenne des produits chimiques [19] ont conclu que le glyphosate n'est pas cancérigène, mutagène
28 ni génotoxique pour la reproduction. Le débat sur l'innocuité du glyphosate et des herbicides à base de
29 glyphosate en termes de cancérigénicité reste toujours ouvert tant au niveau réglementaire qu'au niveau
30 scientifique [20-22]. Cette contradiction est notamment liée à la présence de co-formulants, ou
31 adjuvants, ajoutés aux formulations commerciales (voir notamment [23-25]), à la différence entre les
32 concentrations environnementales réelles et les doses souvent (très) élevées utilisées dans de nombreux
33 protocoles expérimentaux (facteur risque) et ainsi qu'à la difficulté d'une mise en évidence de la cible
34 moléculaire du glyphosate chez les vertébrés.

35 En parallèle à ce lien potentiel entre cancer(s) et exposition au glyphosate, un nombre croissant
36 d'études suggèrent que l'exposition au glyphosate et aux GBH pourrait aussi conduire à divers troubles

1 et de pathologies indépendants des propriétés cancérigènes et mutagènes potentielles (par exemple [26-
2 28]). Plus particulièrement en lien avec le système nerveux, de nombreuses études *in vitro* et *in vivo*
3 suggèrent que l'exposition à des doses moyennes ou élevées de glyphosate, seul ou sous formulation,
4 aux premiers stades du développement neuronal, induit une dérégulation de certaines voies de
5 signalisation neuronales et de la communication cellulaire dépendant de certains neurotransmetteurs
6 [29-31]. Cet article n'a pas pour but de fournir une revue exhaustive de la littérature sur les effets du
7 glyphosate sur la (neuro)physiologie mais de présenter des informations sur l'impact de glyphosate seul
8 ou sous formulation sur le système nerveux central et sur le comportement, et plus particulièrement
9 l'impact sur les mères exposées à ces substances. Je présenterai ci-dessous une synthèse des résultats
10 discutés au cours des journées francophones de nutrition qui se sont déroulées à Toulouse du 16 au 18
11 Novembre 2022.

12 Depuis un certain nombre d'années, plusieurs études suggèrent que certains GBH induisent une
13 altération de la concentration de neurotransmetteurs tels que la dopamine, la noradrénaline, la sérotonine
14 et le glutamate, ainsi que de leurs métabolites, ainsi que la liaison des neurotransmetteurs à leurs
15 récepteurs correspondants dans plusieurs régions du cerveau telles que l'hippocampe, la substance noire,
16 le cortex préfrontal chez les rats mâles adultes [30-32]. Cet impact sur les neurones est associé dans le
17 système nerveux à une altération des astrocytes [33], des cellules de Schwann [34] et du système
18 immunitaire [35], entraînant un retard dans les processus de différenciation, de croissance, de migration
19 et de myélinisation des neurones à la fois dans le système nerveux périphérique (SNP) et dans le système
20 nerveux central (SNC), y compris l'hippocampe. Ces altérations du système nerveux consécutives à un
21 traitement périnatal au GBH sont généralement liées à des défauts d'activité locomotrice, de sociabilité,
22 d'apprentissage et de mémoire chez les souris adultes [31, 36, 37], et pourraient contribuer à augmenter
23 le risque de dépression et d'anxiété [33, 38], bien que le lien de causalité entre l'exposition au glyphosate
24 dans l'environnement et les troubles neurologiques neuropsychiatriques humains n'ait pas encore été
25 établi. Il faut ainsi noter que la plupart des études animales ont utilisé des doses relativement élevées en
26 glyphosate lors de l'exposition au GBH (>50 mg/kg/jour) alors que l'exposition réelle,
27 environnementale, est en général plus faible [39]: les niveaux urinaires après une exposition
28 professionnelle varient de 0,26 à 73,5 µg/L et l'exposition de la population générale de 0,16 à 7,6 µg/L
29 [40]. Il faut cependant noter que des données plus récentes montrent que des doses plus faibles de
30 glyphosate et/ou de GBH pourraient également affecter les neurones *in vitro* [41, 42] ainsi que la
31 structure et les fonctions cérébrales et le comportement [43].

32 **Modèle d'étude**

33 Comme beaucoup d'études en (neuro)pharmacologie/toxicologie, la majorité de travaux *in vivo*,
34 dont ceux précités, sont réalisés via un traitement de la mère (en cours de gestation et/ou de lactation) et
35 les analyses d'impact réalisées sur la descendance mâle [44]. Cependant, la pharma/toxico-cinétique
36 (ADME : Absorption, Distribution, Métabolisme et Excrétion) est non seulement différente entre mâles
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1 et femelles mais également entre femelles vierges et femelles gestantes. Par exemple, nous avons
2 montré que l'absorption et le métabolisme de la sertraline, un inhibiteur de la recapture de la sérotonine
3 très couramment utilisé comme antidépresseur, y compris chez les femmes enceintes (voir Zoloft®),
4 étaient significativement différents entre femelles gestantes et non-gestantes dans un modèle rat [45].
5 Chez les humains également, les changements physiologiques associés à la grossesse, notamment au
6 niveau hormonal (voir [46]), ont un impact important sur de nombreux paramètres pharmacocinétiques.
7 Sachant que la moitié (et même un peu plus) de la population humaine est de sexe féminin et que
8 approximativement 80% de femmes seront à un moment donné de leur vie enceintes au moins 1 fois, il
9 est plus que fondamental de définir l'impact potentiel de molécules chimiques, prises de façon volontaire
10 (par exemple médicament ou additifs alimentaires) ou involontaire (par exemple résidus de pesticides
11 dans l'alimentation) sur le cerveau des femmes au courant de la gestation et/ou de la lactation, en plus
12 de savoir quels impacts ces molécules pourraient avoir sur le développement des nouveau-nés.

13 Au vu de ces informations, nous nous sommes donc demandé si le glyphosate, seul ou sous
14 formulation, et à des doses relativement faibles par rapport à ce qui était habituellement publié dans la
15 littérature, pouvait avoir un effet sur les mères exposées, et pas seulement sur leur descendance, en
16 utilisant un modèle rat. Pour ce faire, nous avons réparti de façon aléatoire des femelles rats gestantes
17 en 3 groupe trois groupes, l'un recevant la solution contrôle, l'un du glyphosate à 5mg/kg/jour, et le
18 troisième groupe une formulation commerciale, le Roundup® 3Plus (Monsanto, Allemagne). Le choix
19 de cette dose a été réalisé sur base de la dose sans effet nocif observable (NOAEL en anglais) établie à
20 50mg/kg/jour. Le traitement a été administré par voie orale via des gaufrettes à la vanille [47] tous les
21 matins depuis le jour 10 de gestation (GD10) jusqu'au sevrage des petits, au jour post-partum (PD) 22
22 (voir figure 1).

23 **Insérer figure 1 approximativement ici**

24 Cette méthode de traitement oral à l'aide d'un biscuit, que nous avons validées et qu'un nombre
25 croissant de laboratoires utilise, possède des avantages importants:

- 26 - Cette approche évite le stress de l'animal en comparaison à d'autres méthodes telles que
27 l'injection ou le gavage oral (voir par exemple [48]), puisque la prise du traitement est
28 volontaire (et visiblement très appréciée au niveau gustatif, voir Figure 1.) Cette réduction du
29 stress est importante non seulement pour l'animal traité mais également pour la descendance,
30 sachant que tout stress maternel en tant que tel impacte de façon significative le
31 neurodéveloppement et le comportement de la descendance.
- 32 - La pharmacocinétique d'absorption de la molécule suite à une ingestion alimentaire volontaire
33 (donc naturelle) ou via gavage ou autres méthodes d'administration, est significativement
34 différente (voir par exemple [49] [50]). Le traitement oral par biscuit se révèle être plus proche
35 de la situation environnementale à laquelle une grande majorité de la population est exposée
36 (via l'alimentation, voir ci-dessus). Nous n'excluons aucunement une contamination via les

1 voies respiratoires (voir par exemple [51, 52]), plus particulièrement pour les professionnels,
2 mais c'est aspect n'a pas été étudié dans le cadre de nos travaux (ni dans la majorité des travaux
3 s'intéressant au glyphosate).
4
5

6 **Impact du glyphosate, seul ou sous formulation sur le comportement maternel**

7
8 Dès la naissance des jeunes, nous nous sommes intéressés au comportement maternel de ces mères
9 contrôles, traitées au glyphosate ou au RoundUp3+® pendant la gestation, en nous assurant au préalable
10 de la similarité entre les portées de chaque groupe. Nous avons enregistré plusieurs comportements
11 maternels sans déranger ces femelles, en quantifiant la fréquence de léchage anogénital, la fréquence et
12 la position au cours de la lactation, la construction du nid, ... Le jour suivant la mise bas, c'est-à-dire
13 le premier jour d'observation des comportements maternels, les petits ont été séparés de leur mère
14 pendant 10 minutes afin de quantifier les caractéristiques de la progéniture (notamment poids des jeunes,
15 du nombre et du sexe de nouveau-nés,...). Nous avons pu observer que le jour suivant la mise-bas, les
16 mères du groupe témoin ont passé plus de temps à lécher leurs petits par rapport aux mères traitées au
17 Glyphosate ou au Roundup. Des études antérieures ont montré que la manipulation ou l'isolement des
18 petits après la mise-bas perturbent les comportements maternels, les changements les plus importants
19 étant associés à une augmentation du léchage et de soins prodigués aux jeunes lors de la réunion
20 subséquente de la mère avec ses petits [52-58]. Nos observations montrent donc que les mères traitées
21 au Glyphosate ou au Roundup ne présentent pas cette augmentation a priori naturelle normale du
22 comportement de léchage lors de la réintroduction de la mère. Plusieurs hypothèses ont été émises pour
23 expliquer cette différence :
24
25

- 26 1. Bien qu'un grand nombre d'études se soient concentrées sur les conséquences de l'isolement à court
27 et à long terme sur la progéniture [59, 60], peu de choses sont connues sur les conséquences
28 physiologiques et comportementales de cette séparation pour la mère. Il est cependant probable que
29 la séparation provoque une certaine forme d'anxiété non seulement pour le petit, mais aussi pour la
30 mère. Des travaux antérieurs suggèrent qu'une exposition précoce ou à l'âge adulte à divers types
31 d'herbicide contenant du glyphosate, à des doses plus élevées que celles utilisées dans notre étude,
32 augmente l'anxiété et certains comportements associés à des symptômes de type dépressif chez les
33 rongeurs[61-63]. Cette augmentation de l'anxiété se traduirait dans le cas des mères par une
34 augmentation anormale de certains comportements maternels, alors que nous observons ici une
35 diminution. Il faut cependant noter que les bases neurobiologiques de l'anxiété et de la dépression
36 chez les mères en péripartum sont, dans une certaine mesure, différentes par rapport à ce qu'on peut
37 observer chez les mâles et les femelles vierges [64].
- 38 2. La progéniture influence, par un contact tactile direct, des signaux olfactifs et des vocalisations
39 ultrasoniques, l'intensité des soins parentaux prodigués par la mère. Chez les rongeurs, le mâle est
40 plus susceptible d'initier le contact avec la mère et, en retour, la mère prodiguera des soins à son
41 jeune. Le léchage et le toilettage de la mère envers sa progéniture mâle sont généralement plus
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1 importants et fondamentaux pour que le mâle développe une interaction socio-sexuelle appropriée
2 plus tard dans la vie [65-67]. Une exposition au glyphosate seul ou sous formulation durant la
3 gestation pourrait donc altérer la capacité de la mère à répondre aux stimulations sensorielles de ses
4 jeunes, mais aucune étude à ma connaissance n'a examiné les effets du glyphosate sur les réponses
5 olfactives ou auditives en provenance de la descendance (et c'est le cas pour la majorité des travaux
6 sur le neurodéveloppement, voir toutefois [68-70].

- 7
8
9
10 3. Une troisième hypothèse en lien avec la précédente est que la progéniture elle-même pourrait être
11 exposée, soit durant le développement suite au passage placentaire du glyphosate, soit durant la
12 lactation avec la présence de glyphosate dans le lait maternel, soit une addition des deux.
13 L'exposition in utero de la progéniture a pu affecter les signaux sensoriels émis par la progéniture
14 [71]. Pour supporter cette hypothèse, l'exposition périnatale à des pesticides organochlorés tels que
15 le chlorpyrifos ou le lindane affecte la vocalisation ultrasonique émise par les nouveaux nés [72,
16 73]. Il est donc également envisageable que la modification du comportement des petits suite à
17 l'exposition in utero au Glyphosate modifierait les soins prodigués par la mère.
18
19
20
21
22
23

24 Ces 3 hypothèses ne sont pas mutuellement exclusives et une analyse plus poussée des interactions
25 mères/descendance devrait être plus particulièrement prise en considération, comme suggéré dans Keller
26 et collègues [46].
27
28
29
30

31 De manière plutôt surprenante, le comportement maternel a également été affecté plus tard chez
32 les animaux traités au Roundup3+ entre 2 et 6 jours après la mise bas, avec cette fois une augmentation
33 du comportement de léchage par rapport aux mères du groupe témoin et du groupe traité au Glyphosate.
34 Nous n'avons pas d'explication à ce changement du comportement chez les mères traitées au RoundUp
35 par rapport aux individus contrôles mais il n'est pas impossible que certaines molécules associées au
36 glyphosate dans la formulation commerciale induiraient cet effet dans un contexte non anxiogène (voir
37 Mesnage [23, 25]; y compris via une stimulation olfactive de la mère). De façon similaire à ce qui a été
38 présenté juste ci-dessus, cette observation pourrait être lié à un impact sur la mère, sur la descendance,
39 ou sur l'interaction entre les deux.
40
41
42
43
44
45
46
47

48 **Plasticité synaptique**

49

50 Une modification du comportement est de toute évidence à mettre en lien avec une modification
51 au niveau cérébral. Nous nous sommes intéressés à l'effet potentiel du glyphosate ou du RoundUp après
52 traitement oral sur la neuroplasticité de ces mères. A notre connaissance, il n'existait aucune information
53 sur la plasticité cérébrale ni sur le comportement de la mère ni sur la manière dont la mère elle-même
54 pourrait être affectée par ce traitement. En général, la grande majorité des études se concentrent sur les
55 effets de l'environnement chimique pendant la période périnatale sur les résultats
56 neurodéveloppementaux de la descendance en raison de l'intense neuroplasticité du cerveau en
57
58
59
60
61
62
63
64
65

développement. Cependant, les circuits neuronaux des femelles/femmes adultes sont également remodelés de manière significative pendant la grossesse et la période d'allaitement pour adapter leurs comportements aux besoins de leur progéniture et à leur survie dans un environnement variable [74-78]. Parmi les différentes régions cérébrales remodelées durant la période péripartum sont retrouvées les structures neurales classiquement impliquées dans la reproduction tels que le noyau préoptique médian, l'hypothalamus, l'aire tegmentale ventrale et le noyau de la strie terminale. Plusieurs études un peu plus récentes ont également mis en évidence des modifications neuronales relativement significatives dans plusieurs régions non classiquement associées au comportement maternel tels que le cortex (notamment le cortex auditif [79, 80] et l'hippocampe [81-83]. Ces régions montrent naturellement une grande neuroplasticité en lien notamment avec l'apprentissage mais sont également très sensibles aux facteurs environnementaux sociaux et chimiques.

L'hippocampe comprend notamment les champs ammoniens (Cornu Ammonis: CA1, CA2, CA3 et CA4) et du gyrus dentelé. Il convient d'ajouter que les régions ventrale et dorsale de l'hippocampe présentent des différences physiologiques et fonctionnelles. Ainsi, l'hippocampe dorsal est plutôt impliqué dans la cognition spatiale et plus généralement lié aux performances cognitives et les processus de mémorisation, tandis que la partie ventrale est plutôt associée à la régulation des émotions, y compris le stress et l'anxiété [84, 85].

Nos travaux ont montré que l'exposition péripartum au glyphosate et au Roundup est lié à une augmentation l'expression de la synaptophysine dans la région dorsale du gyrus dentelé alors que dans le gyrus cingulaire, une zone du cortex préfrontal médian fonctionnellement liée à l'hippocampe dans les aspects de mémorisation et émotion, cette expression est réduite. Le glyphosate seul a augmenté l'expression de la synaptophysine dans le gyrus dentelé ventral et les régions CA3 de l'hippocampe. Ces données suggèrent des effets régionaux spécifiques du glyphosate et du Roundup et non pas une simple toxicité générale suite à l'exposition à cet herbicide [47]. La synaptophysine est une protéine membranaire exprimée à la surface des vésicules synaptiques et se trouve dans la plupart des neurones du système nerveux central. [86]. Plusieurs études sur rongeurs, en accord avec nos travaux, ont démontré une modification de la complexité dendritique et de la formation et maturation des synapse [87], de la libération et du métabolisme des neurotransmetteurs tels que la dopamine et le glutamate dans diverses régions du cerveau du rat mâle après une exposition au glyphosate ou à des herbicides à base de glyphosate via eau de boisson (doses $\geq 70\text{mg/kg/jour}$) durant la période périnatale et/ou à l'âge adulte [30-33, 61]. Par exemple, de fortes doses de glyphosate entraînent une augmentation de la libération et du recyclage de la sérotonine dans le striatum et l'hypothalamus et une diminution de la présence de dopamine dans le cortex préfrontal et l'hippocampe [30]. La modification de la dopamine est probablement liée à la réduction de l'expression de la tyrosine hydroxylase [63], un enzyme clé responsable de la synthèse de dopamine dans le cerveau. La modulation des niveaux de dopamine peut également être associée à une réduction de la liaison des récepteurs dopaminergiques de types D1 dans le noyau accumbens de rats mâles adultes exposés au glyphosate [31]. Le noyau accumbens fait partie

1 de la voie mésolimbique, un réseau neuronal notamment impliqué dans les aspects motivationnels et de
2 récompense y compris en lien avec le comportement maternel et toute modulation de l'activité neuronale
3 dans cette région cérébrale pourrait modifier les soins maternels apportés à la progéniture [88-90]. Outre
4 les monoamines, l'acétylcholine estérase, qui est l'enzyme responsable de la dégradation de
5 l'acétylcholine dans la fente synaptique pour mettre fin à la transmission synaptique cholinergique, est
6 inhibée dans le cortex préfrontal, le striatum et l'hippocampe des mâles et des femelles adultes après une
7 exposition périnatale au glyphosate [33, 36]. La concentration extracellulaire de glutamate et la
8 recapture d'acides aminés sont également altérés dans l'hippocampe à la suite d'une exposition à un
9 herbicide à base de glyphosate [32, 33, 36]. L'ensemble de ces données démontrent donc clairement une
10 modification de la neurotransmission dans le système nerveux central après exposition orale au
11 glyphosate et aux formulations commerciales contenant du glyphosate. Il serait cependant nécessaire de
12 mieux définir l'impact global de cette exposition sur un nombre de neurotransmetteurs plus importants,
13 dans plusieurs régions cérébrales et ainsi déterminer les conséquences sur les réseaux neuronaux, chez
14 les mâles et chez les femelles, mais également lors des différentes étapes de la vie (enfance, adolescence,
15 parentalité, ...).

26 **Neurogenèse**

27
28 En parallèle, ou en plus, de ces altérations de la transmission synaptique observées au sein de
29 l'hippocampe, nous nous sommes également intéressés à la neurogenèse dans cette région. En effet,
30 deux régions du cerveau, la zone sous-ventriculaire des ventricules latéraux et la zone sous-granulaire
31 du gyrus dentelé de l'hippocampe, sont connues pour produire un grand nombre de nouveaux neurones
32 tout au long de l'âge adulte chez les mammifères [91, 92]. Cette neurogenèse et la neuroplasticité de
33 façon générale dans l'hippocampe sont fortement affectées par l'apprentissage et notre mode de vie (par
34 exemple [93, 94]), mais également par l'environnement chimique [95-97] y compris les médicaments
35 [45, 98]. La neurogenèse hippocampique est aussi fortement modulée au cours de la grossesse et de la
36 période postnatale chez les rongeurs et très probablement chez d'autres espèces, y compris chez
37 l'humain [82, 99-101]. Au cours de nos travaux, nous avons pu constater une augmentation significative
38 du nombre de cellules post-mitotiques exprimant de la doublecortine, donc de nouveaux neurones
39 immatures, dans la partie dorsale de la zone sous-granulaire du gyrus dentelé de l'hippocampe des mères
40 traitées au Roundup, et dans une moindre mesure au glyphosate seul, par rapport aux mères du groupe
41 contrôle [47]. Aucun effet du traitement sur les mesures de prolifération et différenciation neuronal n'a
42 été mis en évidence dans la région ventrale de l'hippocampe. Cette augmentation du nombre de
43 nouveaux neurones immatures, mais pas de la prolifération cellulaire en général, dans l'hippocampe
44 dorsal suite au traitement par le Roundup est probablement le résultat d'une combinaison de plusieurs
45 mécanismes cellulaires liés à une différenciation et une maturation plus rapide de ces nouvelles cellules
46 ou à une plus longue période de survie des cellules immatures. Les conséquences de cette augmentation
47 ne sont pas connues, bien qu'il soit suggéré que la neurogenèse adulte n'est pas nécessaire à
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1 l'apprentissage en tant que tel, mais plutôt à la modulation et à la plasticité de la contextualisation spatio-
2 temporelle des nouvelles informations. Des résultats non publiés de notre laboratoire montrent
3 également que la descendance adulte de ces mères traitées est également sujette à une augmentation de
4 la neurogénèse dans le gyrus dentelé, au niveau dorsal mais également au niveau ventral.
5
6

7 **Cible du glyphosate ?**

8 Une nécessité en termes de réglementation et régulation de l'utilisation du glyphosate est de définir
9 la cible moléculaire de la molécule chez les mammifères (et tous les animaux de façon général). Comme
10 indiqué dans l'introduction, le glyphosate est une molécule capable d'inhiber l'enzyme EPSPS impliqué
11 dans la voie du shikimate. Cette enzyme (et la voie de synthèse) n'existe pas chez les vertébrés et il
12 semble donc légitime de savoir comme le glyphosate pourrait impacter le cerveau et tout autre tissu de
13 l'organisme.
14
15
16
17
18
19
20

21 **A. Récepteur ou enzyme**

22 Certains travaux suggèrent que les effets du glyphosate dans le cerveau pourraient être liés à
23 l'excitotoxicité du glutamate, stress oxydatif ou à activation directe des récepteurs glutamatergiques [32,
24 33, 35, 36]. Ainsi, des travaux utilisant des approches numériques de modélisation via amarrage
25 moléculaire (docking) démontrent que le glyphosate serait capable de se lier aux récepteurs
26 glutamatergiques de type NMDA ainsi qu'aux récepteurs glycinergiques, avec une stabilité plus faible
27 de la liaison du glyphosate au niveau du site liaison de la glycine par rapport à celle du glutamate [33].
28 Cette interaction, si le glyphosate agit comme agoniste sur le récepteur, augmenterait l'entrée de Ca^{++}
29 dans les neurones, déclenchant une altération de la physiologie mitochondriale et induirait des
30 dommages oxydatifs [102, 103]. On peut également noter que le stress oxydatif, indépendamment de
31 l'activation des récepteurs NMDA après exposition au glyphosate ou à divers herbicides à base de
32 glyphosate a également été observé dans de nombreux tissus, tels que le foie et les reins [104-107]. De
33 plus, des travaux récents suggèrent un impact du glyphosate sur les enzymes epoxide hydrolase et
34 décarboxylase, certaines notamment impliquées dans le métabolisme de neurotransmetteurs comme le
35 GABA et le glutamate [108, 109]. Ces interactions directes du glyphosate avec des récepteurs ou des
36 enzymes doivent encore être testées expérimentalement, non seulement *in vitro*, mais surtout *in vivo*.
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49

50 **B. Chelation**

51 Le glyphosate possède des propriétés chélatrices et lie les cations divalents (par ex. Mg^{++} , Ca^{++} ,
52 Fe^{++} , Mn^{++} , Cu^{++} , Zn^{++}), une propriété chimique mise en évidence et brevetée [110] avant son utilisation
53 comme herbicide [111]. Cet effet chélateur n'est pas clair *in vivo* et son impact sur la biodisponibilité
54 en ions métalliques divalents controversés [112-116]. La présence de cations divalents, y compris Ca^{++} ,
55 Fe^{++} ou Mg^{++} , est d'une importance fondamentale pour tout organisme, y compris pour les vertébrés
56 chez qui ces ions participent à diverses fonctions physiologiques, notamment la formation des os et la
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1 communication cellulaire (Ca^{++}), le transport de l'oxygène (Fe^{++}) et comme cofacteurs enzymatiques
2 (Ca^{++} , Mg^{++}), pour n'en citer que quelques-unes et toute altération de la biodisponibilité de ces éléments
3 entraînerait donc des effets néfastes majeurs pour l'organisme. Tang et ces collègues [117] ont révélé
4 qu'une exposition à des concentrations faibles (5 mg/kg), moyennes (50 mg/kg) ou élevées (500 mg/kg)
5 de glyphosate diminuaient les concentrations de Zn^{++} et de Fe^{++} dans le foie, la rate et les reins chez le
6 rat mâle adulte. Inversement, ils ont constaté une augmentation significative de Mg^{++} dans le cerveau
7 après une exposition de 35 jours à des doses de 50 et 500 mg/kg de glyphosate. Nos travaux n'ont pas
8 montré d'effet du glyphosate seul ou sous formulation sur les niveaux plasmatiques de Ca^{++} , Fe^{++} , Mn^{++}
9 et Mg^{++} chez les mères exposées[47]. Il serait intéressant d'analyser de façon plus systématique l'effet
10 potentiel du glyphosate sur les cations divalents in vivo et de déterminer, si des changements sont
11 observés, quelles conditions d'exposition (méthode d'exposition, différence mâle/femelles ?) peuvent
12 entraîner une altération de la physiologie de l'organisme.
13
14
15
16
17
18
19
20

21 **C. Microbiote**

22 Bien que l'EPSPS, cible du glyphosate, soit principalement étudiée chez les plantes pour des raisons
23 économiques évidentes, la voie enzymatique du shikimate est également présente dans la plupart des
24 bactéries. Chaque organisme vertébré (et invertébré) est l'hôte de milliards de micro-organismes,
25 collectivement appelés microbiote (le terme « flore », encore largement utilisé, étant à proscrire). Des
26 modifications du microbiote ou dysbiose, et plus particulièrement étudié le microbiote intestinal, par
27 exposition chimique (y compris les antibiotiques, le régime alimentaire, les pré- ou probiotiques, etc.)
28 sont connues pour être associées à des altérations significatives de la physiologie de l'organisme, y
29 compris des altérations de la neuroplasticité et du neurodéveloppement [118, 119]. [120, 121].
30
31
32
33
34
35
36

37 Un nombre faible, mais croissant, d'études ont montré que l'exposition au glyphosate et pesticides
38 contenant du glyphosate semble affecter le microbiote intestinal [122-125]. Ainsi, quelques études ont
39 montré que le glyphosate pouvait avoir un impact sur les bactéries du sol [126] mais aussi sur le
40 microbiote des espèces animales, depuis des insectes et plus particulièrement les abeilles [127, 128]
41 jusqu'aux mammifères [129-131], en passant par les poissons[132] et les reptiles [133]. Nos propres
42 résultats ont ainsi montré que le microbiote intestinal des mères est affecté par le glyphosate et le
43 RoundUp3+®, bien que de manière spécifique à la formulation, comme précédemment montré (par
44 exemple [134]). En effet, nous avons montré une augmentation du phylum Bacteroidota chez les mères
45 exposées au RoundUp3+ et une réduction des Bacillota après l'exposition au Roundup, le glyphosate
46 seul n'ayant pas d'impact sur les deux phyla [47]. D'autres études menées non seulement sur des rats,
47 mais aussi sur des abeilles et bourdons, font état de résultats similaires, à la suite d'une exposition au
48 Glyphosate ou à un herbicide à base de Glyphosate [71, 123, 129, 130]. Bien que le rôle précis de chacun
49 de ces phyla sur la physiologie du cerveau soit, à notre connaissance, loin d'être compris, quelques études
50 ont suggéré qu'un dérèglement des populations de Bacteroidota (anciennement Bacteroidetes [135])
51 et/ou des Bacillota (anciennement Firmicutes) est associé à des troubles mentaux, y compris les troubles
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1 de spectre autistique [136-138] et la maladie d'Alzheimer [139, 140]. De même, nous montrons aussi
2 que chez les mères, les *Butyricoccus* sont diminués plus particulièrement après le traitement au
3 glyphosate seul, alors que *Alloprevotella* sont augmentés uniquement après exposition au
4 RoundUp3+®. Certaines études ont trouvé une association entre les maladies de Parkinson et troubles
5 neuropsychiatriques[141, 142] et une population *Prevotellaceae* réduite 134-137. Il faut cependant noter
6 que d'autres travaux, dont les nôtres non encore publiés sur la descendance de ces mères traitées,
7 montrent des variations de ces microorganismes dans des directions opposées. Ainsi, Mesnage et ses
8 collègues ont mis en évidence une abondance réduite en *Bacteroidota*, mais aussi en *Campilobacterota*
9 suite au traitement par 2 types de pesticides contenant du glyphosate, le Roundup Bioflow et le
10 RangerPro [134]. Cet effet était plus prononcé chez les femelles par rapport aux mâles. Nous avons
11 également observé que la descendance femelle de nos mères était également plus sensible aux pesticides,
12 avec une réduction de l'abondance en *Bacteroidota* suite à l'exposition maternelle au glyphosate (alors
13 que le RoundUp seul avec un impact positif sur ce même phylum chez les mères) et une augmentation
14 des *Bacillota* (diminution suite au RoundUp3+® chez les mères).
15

16 Dans le cadre de ces travaux sur le glyphosate, mais également de façon très générale dans la grande
17 majorité des travaux actuels en toxicologie et neurotoxicologie, il est important de rappeler que ce sont
18 en générales les mères qui sont traitées, soit au cours de la gestation, soit au cours de la lactation, afin
19 de définir un impact potentiel du traitement sur la descendance. Relativement peu d'études s'interrogent
20 sur le passage des molécules au travers de la barrière intestinale, de la barrière hématoencéphalique
21 (dans le cadre de neurotoxicité), de la barrière placentaire et/ou de la présence de la molécule dans le
22 lait maternel. Il est important d'ajouter que l'absorption du glyphosate après administration orale est
23 relativement faible, de l'ordre de 25-30% chez le rongeur et 1-6% chez l'humain[143-145], et sa
24 présence au niveau du cerveau est probablement encore réduite [146]. A ma connaissance, il n'existe
25 par ailleurs pas de données sur le passage du glyphosate au travers de la barrière hématoencéphalique
26 (ce qui ne veut pas dire que ce transfert n'existe pas). Un impact direct du glyphosate sur le microbiote
27 intestinal de l'animal par voie orale me semble donc l'hypothèse la plus rationnelle pour expliquer les
28 conséquences neurologiques et comportementales d'une exposition au glyphosate. La descendance
29 pourrait aussi être affectée par ce traitement puisque la mise en place initiale du microbiote de la
30 descendance est étroitement liée au microbiote maternel [147].
31

32 Il est évidemment important de noter que ces études ne sont que corrélationnelles et les
33 conséquences précises de l'impact du glyphosate ou d'un herbicide à base de glyphosate sur les
34 différentes espèces de bactéries et l'écosystème complexe qu'est le microbiote intestinal, méritent d'être
35 étudiées plus en détail afin de comprendre comment le glyphosate, seul ou en combinaison avec des
36 adjuvants, peut avoir un impact sur les animaux, y compris sur l'humain. En effet, il est intéressant de
37 noter que les effets les plus prononcés sur le microbiome dans la majorité des études sont liés aux
38 traitements aux formulations commerciales lorsque la comparaison glyphosate seul et formulation est
39 étudiée. Une hypothèse est la présence de multiples adjuvants, ou surfactants, pour la plupart non définis,
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1 ajoutés à la formulation pour augmenter la pénétration du glyphosate dans les organismes cibles (plantes
2 adventices). Dans ce cadre, il n'est pas impossible qu'une faible pénétration du glyphosate en l'absence
3 d'adjuvant puisse avoir moins de conséquences sur le microbiote. D'autres part, et c'est l'explication la
4 plus plausible, les adjuvants pourraient eux-mêmes et indépendamment du glyphosate, affecter le
5 microbiote [23]
6
7

8 9 **Conclusion**

10 En conclusion, l'ensemble de ces travaux, et tous ceux que je n'ai pas cités, montrent un impact du
11 glyphosate, seul ou sous formulation, sur le système nerveux. La, ou les, cibles moléculaires ne sont pas
12 encore clairement définies in vivo, bien que la possibilité d'un impact direct sur certaines enzymes et
13 surtout indirect sur le microbiote, devrait être investigué plus en en profondeur. Trop souvent à l'heure
14 actuelle, les études scientifiques concentrent leur attention sur l'impact d'une molécule, d'un mélange
15 de composés ou un régime alimentaire, sur un tissu particulier, ou même dans le cadre du cerveau sur
16 une ou deux régions spécifiques du cerveau. Dans le cadre de questionnement sur le neurotoxicité
17 potentielle d'un composé, il est important de considérer l'organisme dans son entièreté mais également
18 les interactions sociales de cet organisme (voir figure 2).
19
20
21
22
23
24
25
26
27

28 **Insérer figure 2 approximativement ici**
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Légendes des figures

Figure 1 : Calendrier de traitement. Les mères (rats) ont été traitées par voie orale à l'aide d'une gaufrette vanillée (encarts **A.** et **B.**) à partir du dixième jour de gestation (GD10) jusqu'au jour post-partum 22 (PND22). Le comportement maternel a été observé de PND1 à PND6 et les cerveaux des mères ont été prélevés à PD 22. Nous avons analysé l'expression de la synaptophysine (**C.** marqueur synaptique, Barre = 100 micromètres), de la doublecortine (**D.** Marqueur de nouveau neurones immatures, Barre = 100 micromètres) et PCNA (**E.** Marqueur de prolifération cellulaire en brun, avec contre-coloration Crésyl en violet, Barre = 20 micromètres)

Figure 2 : Le glyphosate, bien connu pour son action sur les plantes mais également sur les bactéries, affecte le microbiote intestinal après ingestion des herbicides présents dans la nourriture. Une modification de la communauté bactérienne naturelle des intestins affecte le fonctionnement du système nerveux et en conséquence module le comportement maternel et principalement le comportement de léchage. Les dessins de rats sont adaptés de Servier Medical Art Image bank (smart.servier.fr/servier-medical-art)

Remerciements :

Je remercie les Drs Julie Dechartes, Cai Zhang, Moez Rhimi, Jodi Pawluski, Marie Madeleine Gueguen qui ont participé aux études initiales du projet de recherche Glyphosate. Je remercie également l'Université de Rennes qui a participé financièrement à la réalisation de certaines expériences en lien avec ces projets (« défis émergents »).

Conflit d'intérêt :

Je déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt

Références

1. Benbrook, C.M., *Trends in glyphosate herbicide use in the United States and globally*. Environmental Sciences Europe, 2016. **28**.
2. Maggi, F., et al., *PEST-CHEMGRIDS, global gridded maps of the top 20 crop-specific pesticide application rates from 2015 to 2025*. Sci Data, 2019. **6**(1): p. 170.
3. Myers, J.P., et al., *Concerns over use of glyphosate-based herbicides and risks associated with exposures: a consensus statement*. Environmental Health, 2016. **15**.
4. Alferness, P.L. and Y. Iwata, *Determination of Glyphosate and (Aminomethyl)Phosphonic Acid in Soil, Plant and Animal Matrices, and Water by Capillary Gas-Chromatography with Mass-Selective Detection*. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 1994. **42**(12): p. 2751-2759.
5. Bento, C.P.M., et al., *Glyphosate and AMPA distribution in wind-eroded sediment derived from loess soil*. Environmental Pollution, 2017. **220**: p. 1079-1089.
6. Granby, K., S. Johannesen, and M. Vahl, *Analysis of glyphosate residues in cereals using liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS/MS)*. Food Additives and Contaminants, 2003. **20**(8): p. 692-698.
7. Roy, D.N.K., S.K.; Charles, D.A.; Thompson, D.G.; Prasad, R., *Uptake and persistence of the herbicide glyphosate (Vision®) in fruit of wild blueberry and red raspberry*. Canadian Journal of Forest Research, 1989. **19**(7): p. 842-847.
8. Wang, Y.S., C.G. Jaw, and Y.L. Chen, *Accumulation of 2,4-D and Glyphosate in Fish and Water Hyacinth*. Water Air and Soil Pollution, 1994. **74**(3-4): p. 397-403.
9. Rodrigues, N.R. and A.P.F. de Souza, *Occurrence of glyphosate and AMPA residues in soy-based infant formula sold in Brazil*. Food Additives and Contaminants Part a-Chemistry Analysis Control Exposure & Risk Assessment, 2018. **35**(4): p. 723-730.
10. Herrmann, K.M. and L.M. Weaver, *The Shikimate Pathway*. Annu Rev Plant Physiol Plant Mol Biol, 1999. **50**: p. 473-503.
11. Williams, G.M., R. Kroes, and I.C. Munro, *Safety evaluation and risk assessment of the herbicide Roundup and its active ingredient, glyphosate, for humans*. Regulatory Toxicology and Pharmacology, 2000. **31**(2): p. 117-165.
12. Guyton, K.Z., et al., *Carcinogenicity of tetrachlorvinphos, parathion, malathion, diazinon, and glyphosate*. Lancet Oncology, 2015. **16**(5): p. 490-491.
13. Mink, P.J., et al., *Epidemiologic studies of glyphosate and cancer: A review*. Regulatory Toxicology and Pharmacology, 2012. **63**(3): p. 440-452.
14. Lee, W.J., et al., *Agricultural pesticide use and adenocarcinomas of the stomach and oesophagus*. Occupational and Environmental Medicine, 2004. **61**(9): p. 743-749.
15. De Roos, A.J., et al., *Cancer incidence among glyphosate-exposed pesticide applicators in the agricultural health study*. Environmental Health Perspectives, 2005. **113**(1): p. 49-54.
16. Andreotti, G., et al., *Glyphosate Use and Cancer Incidence in the Agricultural Health Study*. Jnci-Journal of the National Cancer Institute, 2018. **110**(5): p. 509-516.

- 1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
17. IARC, *Some organophosphate insecticides and herbicides: IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans* Vol. 112. 2017.
 18. Alvarez, F., et al., *Peer review of the pesticide risk assessment of the active substance glyphosate*. Efsa Journal, 2023. **21**(7).
 19. ECHA Agence européenne des produits chimiques, C.f.R.A., <https://echa.europa.eu/fr/registry-of-clh-intentions-until-outcome/-/dislist/details/0b0236e185e41a77>. 2022.
 20. Tarazona, J.V., et al., *Glyphosate toxicity and carcinogenicity: a review of the scientific basis of the European Union assessment and its differences with IARC*. Archives of Toxicology, 2017. **91**(8): p. 2723-2743.
 21. Tarazona, J.V., et al., *Response to the reply by C. J. Portier and P. Clausing, concerning our review "Glyphosate toxicity and carcinogenicity: a review of the scientific basis of the European Union assessment and its differences with IARC"*. Archives of Toxicology, 2017. **91**(9): p. 3199-3203.
 22. Portier, C.J. and P. Clausing, *Re: Tarazona et al. (2017): Glyphosate toxicity and carcinogenicity: a review of the scientific basis of the European Union assessment and its differences with IARC*. doi: 10.1007/s00204-017-1962-5. Archives of Toxicology, 2017. **91**(9): p. 3195-3197.
 23. Mesnage, R. and M.N. Antoniou, *Ignoring Adjuvant Toxicity Falsifies the Safety Profile of Commercial Pesticides*. Frontiers in Public Health, 2018. **5**.
 24. Ferguson, S., R. Mesnage, and M.N. Antoniou, *Cytotoxicity Mechanisms of Eight Major Herbicide Active Ingredients in Comparison to Their Commercial Formulations*. Toxics, 2022. **10**(11).
 25. Antoniou, M., et al., *The surfactant co-formulant POEA in the glyphosate-based herbicide RangerPro but not glyphosate alone causes necrosis and ER stress in mammalian cell lines*. Toxicology Letters, 2022. **368**: p. S145-S145.
 26. Zhang, S.H., et al., *Biological impacts of glyphosate on morphology, embryo biomechanics and larval behavior in zebrafish (*Danio rerio*)*. Chemosphere, 2017. **181**: p. 270-280.
 27. Paganelli, A., et al., *Glyphosate-Based Herbicides Produce Teratogenic Effects on Vertebrates by Impairing Retinoic Acid Signaling*. Chemical Research in Toxicology, 2010. **23**(10): p. 1586-1595.
 28. Dallegre, E., et al., *Pre- and postnatal toxicity of the commercial glyphosate formulation in Wistar rats*. Archives of Toxicology, 2007. **81**(9): p. 665-673.
 29. Rodriguez, J.L., et al., *Exposure to the herbicide glyphosate alters the serotonergic and dopaminergic system of Wistar rats*. Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics, 2018. **41**: p. 18-19.
 30. Martinez, M.A., et al., *Neurotransmitter changes in rat brain regions following glyphosate exposure*. Environmental Research, 2018. **161**: p. 212-219.
 31. Hernandez-Plata, I., et al., *The herbicide glyphosate causes behavioral changes and alterations in dopaminergic markers in male Sprague-Dawley rat*. Neurotoxicology, 2015. **46**: p. 79-91.
 32. Cattani, D., et al., *Mechanisms underlying the neurotoxicity induced by glyphosate-based herbicide in immature rat hippocampus: Involvement of glutamate excitotoxicity*. Toxicology, 2014. **320**: p. 34-45.
 33. Cattani, D., et al., *Developmental exposure to glyphosate-based herbicide and depressive-like behavior in adult offspring: Implication of glutamate excitotoxicity and oxidative stress*. Toxicology, 2017. **387**: p.

67-80.

- 1 34. Szepanowski, F., et al., *Differential impact of pure glyphosate and glyphosate-based herbicide in a model*
2 *of peripheral nervous system myelination*. *Acta Neuropathologica*, 2018. **136**(6): p. 979-982.
- 3 35. Maddalon, A., et al., *Direct Effects of Glyphosate on In Vitro T Helper Cell Differentiation and Cytokine*
4 *Production*. *Frontiers in Immunology*, 2022. **13**.
- 5 36. Gallegos, C.E., et al., *Perinatal Glyphosate-Based Herbicide Exposure in Rats Alters Brain Antioxidant*
6 *Status, Glutamate and Acetylcholine Metabolism and Affects Recognition Memory*. *Neurotoxicity*
7 *Research*, 2018. **34**(3): p. 363-374.
- 8 37. Ait-Bali, Y., et al., *Pre- and postnatal exposure to glyphosate-based herbicide causes behavioral and*
9 *cognitive impairments in adult mice: evidence of cortical ad hippocampal dysfunction*. *Archives of*
10 *Toxicology*, 2020. **94**(5): p. 1703-1723.
- 11 38. Bali, Y.A., et al., *Anxiety and Gene Expression Enhancement in Mice Exposed to Glyphosate-Based*
12 *Herbicide*. *Toxics*, 2022. **10**(5).
- 13 39. Poiger, T., et al., *Occurrence of the herbicide glyphosate and its metabolite AMPA in surface waters in*
14 *Switzerland determined with on-line solid phase extraction LC-MS/MS*. *Environmental Science and*
15 *Pollution Research*, 2017. **24**(2): p. 1588-1596.
- 16 40. Gillezeau, C., et al., *The evidence of human exposure to glyphosate: a review*. *Environmental Health*,
17 2019. **18**.
- 18 41. Reis, L., et al., *Glyphosate-based herbicide induces long-lasting impairment in neuronal and glial*
19 *differentiation*. *Environmental Toxicology*, 2022. **37**(8): p. 2044-2057.
- 20 42. Martinez, M.A., et al., *Use of human neuroblastoma SH-SY5Y cells to evaluate glyphosate-induced effects*
21 *on oxidative stress, neuronal development and cell death signaling pathways*. *Environment*
22 *International*, 2020. **135**.
- 23 43. Pereira, A.G., et al., *Low-concentration exposure to glyphosate-based herbicide modulates the*
24 *complexes of the mitochondrial respiratory chain and induces mitochondrial hyperpolarization in the*
25 *Danio rerio brain*. *Chemosphere*, 2018. **209**: p. 353-362.
- 26 44. Pawluski, J.L., et al., *Sex matters in neuroscience and neuropsychopharmacology*. *European Journal of*
27 *Neuroscience*, 2020. **52**(1): p. 2423-2428.
- 28 45. Pawluski, J.L., et al., *Effect of sertraline on central serotonin and hippocampal plasticity in pregnant and*
29 *non-pregnant rats*. *Neuropharmacology*, 2020. **166**.
- 30 46. Keller, M., L.N. Vandenberg, and T.D. Charlier, *The parental brain and behavior: A target for endocrine*
31 *disruption*. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 2019. **54**.
- 32 47. Dechartres, J., et al., *Glyphosate and glyphosate-based herbicide exposure during the peripartum period*
33 *affects maternal brain plasticity, maternal behaviour and microbiome*. *J Neuroendocrinol*, 2019. **31**(9):
34 p. e12731.
- 35 48. Walker, M.K., et al., *A less stressful alternative to oral gavage for pharmacological and toxicological*
36 *studies in mice*. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2012. **260**(1): p. 65-9.
- 37 49. Pawluski, J.L., et al., *Fluoxetine dose and administration method differentially affect hippocampal*
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

plasticity in adult female rats. *Neural Plast*, 2014. **2014**: p. 123026.

- 1 50. Turner, P.V., et al., *Administration of Substances to Laboratory Animals: Routes of Administration and*
2 *Factors to Consider*. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*, 2011. **50**(5): p.
3 600-613.
- 4
5
6 51. Gallegos, C.E., et al., *Intranasal glyphosate-based herbicide administration alters the redox balance and*
7 *the cholinergic system in the mouse brain*. *Neurotoxicology*, 2020. **77**: p. 205-215.
- 8
9 52. Pierce, J.S., et al., *Pilot study evaluating inhalation and dermal glyphosate exposure resulting from*
10 *simulated heavy residential consumer application of Roundup(R)*. *Inhalation Toxicology*, 2020. **32**(8): p.
11 354-367.
- 12
13
14 53. Pryce, C.R., D. Bettschen, and J. Feldon, *Comparison of the effects of early handling and early deprivation*
15 *on maternal care in the rat*. *Developmental Psychobiology*, 2001. **38**(4): p. 239-251.
- 16
17 54. Marmendal, M., et al., *Maternal separation alters maternal care, but has minor effects on behavior and*
18 *brain opioid peptides in adult offspring*. *Developmental Psychobiology*, 2004. **45**(3): p. 140-152.
- 19
20 55. Liu, D., et al., *Maternal care, hippocampal glucocorticoid receptors, and hypothalamic-pituitary-adrenal*
21 *responses to stress*. *Science*, 1997. **277**(5332): p. 1659-62.
- 22
23
24 56. Lee, M.H.S.W., D.I., *Changes in licking behaviour of rat mother following handling of young*. *Animal*
25 *Behaviour*, 1974. **22**: p. 679-681.
- 26
27 57. Kosten, T.A. and P. Kehoe, *Immediate and enduring effects of neonatal isolation on maternal behavior*
28 *in rats*. *Int J Dev Neurosci*, 2010. **28**(1): p. 53-61.
- 29
30 58. Barnett, S.A. and J. Burn, *Early stimulation and maternal behaviour*. *Nature*, 1967. **213**(5072): p. 150-2.
- 31
32 59. Veenema, A.H., *Early life stress, the development of aggression and neuroendocrine and neurobiological*
33 *correlates: what can we learn from animal models?* *Front Neuroendocrinol*, 2009. **30**(4): p. 497-518.
- 34
35 60. Giachino, C., et al., *Maternal deprivation and early handling affect density of calcium binding protein-*
36 *containing neurons in selected brain regions and emotional behavior in periadolescent rats*.
37 *Neuroscience*, 2007. **145**(2): p. 568-78.
- 38
39
40 61. Gallegos, C.E., et al., *Exposure to a glyphosate-based herbicide during pregnancy and lactation induces*
41 *neurobehavioral alterations in rat offspring*. *Neurotoxicology*, 2016. **53**: p. 20-28.
- 42
43 62. Baier, C.J., et al., *Behavioral impairments following repeated intranasal glyphosate-based herbicide*
44 *administration in mice*. *Neurotoxicol Teratol*, 2017. **64**: p. 63-72.
- 45
46 63. Ait Bali, Y., S. Ba-Mhamed, and M. Bennis, *Behavioral and Immunohistochemical Study of the Effects of*
47 *Subchronic and Chronic Exposure to Glyphosate in Mice*. *Front Behav Neurosci*, 2017. **11**: p. 146.
- 48
49 64. Pawluski, J.L., J.S. Lonstein, and A.S. Fleming, *The Neurobiology of Postpartum Anxiety and Depression*.
50 *Trends Neurosci*, 2017. **40**(2): p. 106-120.
- 51
52
53 65. Porrini, S., et al., *Early exposure to a low dose of bisphenol A affects socio-sexual behavior of juvenile*
54 *female rats*. *Brain Res Bull*, 2005. **65**(3): p. 261-6.
- 55
56 66. Moore, C.L., *Maternal behavior of rats is affected by hormonal condition of pups*. *J Comp Physiol Psychol*,
57 1982. **96**(1): p. 123-9.
- 58
59 67. Della Seta, D., et al., *Bisphenol-A exposure during pregnancy and lactation affects maternal behavior in*
60

- rats. *Brain Res Bull*, 2005. **65**(3): p. 255-60.
- 1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
68. Krishnan, K., et al., *Maternal care modulates transgenerational effects of endocrine-disrupting chemicals on offspring pup vocalizations and adult behaviors*. *Horm Behav*, 2019. **107**: p. 96-109.
69. Johnson, S.A., et al., *Multigenerational effects of bisphenol A or ethinyl estradiol exposure on F2 California mice (*Peromyscus californicus*) pup vocalizations*. *PLoS One*, 2018. **13**(6): p. e0199107.
70. Harris, E.P., et al., *Effects of maternal or paternal bisphenol A exposure on offspring behavior*. *Horm Behav*, 2018. **101**: p. 68-76.
71. Zimmerberg, B., A.J. Rosenthal, and A.C. Stark, *Neonatal social isolation alters both maternal and pup behaviors in rats*. *Developmental Psychobiology*, 2003. **42**(1): p. 52-63.
72. Venerosi, A., et al., *Prenatal chlorpyrifos exposure alters motor behavior and ultrasonic vocalization in *cd-1* mouse pups*. *Environmental Health*, 2009. **8**.
73. Rivera, S., et al., *Increase in Rat Pup Ultrasonic Isolation Calls Induced by Lindane*. *Neurotoxicology*, 1992. **13**(1): p. 235-240.
74. Slattery, D.A. and K.M. Hillerer, *The maternal brain under stress: Consequences for adaptive peripartum plasticity and its potential functional implications*. *Front Neuroendocrinol*, 2016. **41**: p. 114-28.
75. Levy, F., *Neuroendocrine control of maternal behavior in non-human and human mammals*. *Ann Endocrinol (Paris)*, 2016. **77**(2): p. 114-25.
76. Kohl, J., A.E. Autry, and C. Dulac, *The neurobiology of parenting: A neural circuit perspective*. *Bioessays*, 2017. **39**(1): p. 1-11.
77. Bridges, R.S., *Long-term alterations in neural and endocrine processes induced by motherhood in mammals*. *Horm Behav*, 2016. **77**: p. 193-203.
78. Pawluski, J.L., *Mommy Brain: Découvrez les fabuleux pouvoirs du cerveau des mères !* 2022: Larousse. 224.
79. McRae, B.R., V. Andreu, and B.J. Marlin, *Integration of olfactory and auditory cues eliciting parental behavior*. *Journal of Neuroendocrinology*, 2023. **35**(7).
80. Haimson, B. and A. Mizrahi, *Plasticity in auditory cortex during parenthood*. *Hearing Research*, 2023. **431**.
81. Pereira, M., *Structural and Functional Plasticity in the Maternal Brain Circuitry*. *Maternal Brain Plasticity: Preclinical and Human Research and Implications for Intervention*, 2016. **153**: p. 23-46.
82. Pawluski, J.L., K.G. Lambert, and C.H. Kinsley, *Neuroplasticity in the maternal hippocampus: Relation to cognition and effects of repeated stress*. *Hormones and Behavior*, 2016. **77**: p. 86-97.
83. Leuner, B. and S. Sabihi, *The birth of new neurons in the maternal brain: Hormonal regulation and functional implications*. *Front Neuroendocrinol*, 2016. **41**: p. 99-113.
84. Moser, M.B. and E.I. Moser, *Functional differentiation in the hippocampus*. *Hippocampus*, 1998. **8**(6): p. 608-619.
85. Fanselow, M.S. and H.W. Dong, *Are the Dorsal and Ventral Hippocampus Functionally Distinct Structures?* *Neuron*, 2010. **65**(1): p. 7-19.
86. Evans, G.J.O. and M.A. Cousin, *Tyrosine phosphorylation of synaptophysin in synaptic vesicle recycling*.

Biochemical Society Transactions, 2005. **33**: p. 1350-1353.

- 1 87. Luna, S., et al., *Glyphosate exposure induces synaptic impairment in hippocampal neurons and cognitive*
2 *deficits in developing rats*. Arch Toxicol, 2021. **95**(6): p. 2137-2150.
- 3
4 88. Stolzenberg, D.S., et al., *Dopamine D1 receptor stimulation of the nucleus accumbens or the medial*
5 *preoptic area promotes the onset of maternal behavior in pregnancy-terminated rats*. Behav Neurosci,
6 2007. **121**(5): p. 907-19.
- 7
8 89. Numan, M. and D.S. Stolzenberg, *Medial preoptic area interactions with dopamine neural systems in the*
9 *control of the onset and maintenance of maternal behavior in rats*. Front Neuroendocrinol, 2009. **30**(1):
10 p. 46-64.
- 11
12 90. Numan, M., *Motivational systems and the neural circuitry of maternal behavior in the rat*. Dev
13 Psychobiol, 2007. **49**(1): p. 12-21.
- 14
15 91. Ming, G.L. and H.J. Song, *Adult Neurogenesis in the Mammalian Brain: Significant Answers and*
16 *Significant Questions*. Neuron, 2011. **70**(4): p. 687-702.
- 17
18 92. Kempermann, G., H.J. Song, and F.H. Gage, *Adult neurogenesis in the hippocampus*. Hippocampus, 2023.
19 **33**(4): p. 269-270.
- 20
21 93. Lopes, J.B., et al., *Loss of individualized behavioral trajectories in adult neurogenesis-deficient cyclin D2*
22 *knockout mice*. Hippocampus, 2023. **33**(4): p. 360-372.
- 23
24 94. Gao, Y., M. Syed, and X.Y. Zhao, *Mechanisms underlying the effect of voluntary running on adult*
25 *hippocampal neurogenesis*. Hippocampus, 2023. **33**(4): p. 373-390.
- 26
27 95. Wang, L., et al., *Reversible effect of developmental exposure to chlorpyrifos on late-stage neurogenesis*
28 *in the hippocampal dentate gyrus in mouse offspring*. Reproductive Toxicology, 2013. **38**: p. 25-36.
- 29
30 96. Mishra, D., et al., *Prenatal carbofuran exposure inhibits hippocampal neurogenesis and causes learning*
31 *and memory deficits in offspring*. Toxicol Sci, 2012. **127**(1): p. 84-100.
- 32
33 97. Hossain, M.M., E. DiCicco-Bloom, and J.R. Richardson, *Hippocampal ER stress and learning deficits*
34 *following repeated pyrethroid exposure*. Toxicol Sci, 2015. **143**(1): p. 220-8.
- 35
36 98. Pawluski, J.L., et al., *Gestational stress and perinatal SSRIs differentially impact the maternal and*
37 *neonatal microbiome-gut-brain axis*. Journal of Neuroendocrinology, 2023. **35**(7).
- 38
39 99. Pawluski, J.L. and L.A.M. Galea, *Reproductive experience alters hippocampal neurogenesis during the*
40 *postpartum period in the dam*. Neuroscience, 2007. **149**(1): p. 53-67.
- 41
42 100. Leuner, B., et al., *Maternal experience inhibits the production of immature neurons in the hippocampus*
43 *during the postpartum period through elevations in adrenal steroids*. Hippocampus, 2007. **17**(6): p. 434-
44 442.
- 45
46 101. Darnaudery, M., et al., *Early motherhood in rats is associated with a modification of hippocampal*
47 *function*. Psychoneuroendocrinology, 2007. **32**(7): p. 803-812.
- 48
49 102. Mesnage, R., et al., *Potential toxic effects of glyphosate and its commercial formulations below*
50 *regulatory limits*. Food and Chemical Toxicology, 2015. **84**: p. 133-153.
- 51
52 103. de Souza, J.S., et al., *Maternal glyphosate-based herbicide exposure alters antioxidant-related genes in*
53 *the brain and serum metabolites of male rat offspring*. Neurotoxicology, 2019. **74**: p. 121-131.
- 54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

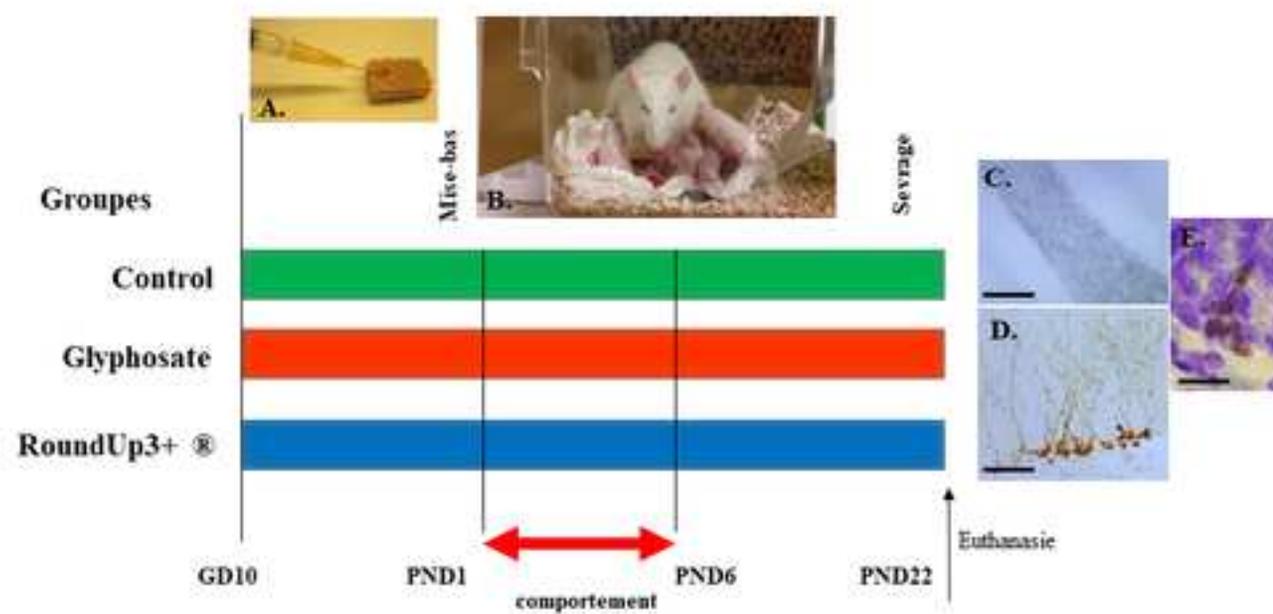
- 1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
104. Modesto, K.A. and C.B.R. Martinez, *Roundup (R) causes oxidative stress in liver and inhibits acetylcholinesterase in muscle and brain of the fish Prochilodus lineatus*. Chemosphere, 2010. **78**(3): p. 294-299.
 105. Larsen, K., et al., *Effects of sub-lethal exposure of rats to the herbicide glyphosate in drinking water: Glutathione transferase enzyme activities, levels of reduced glutathione and lipid peroxidation in liver, kidneys and small intestine*. Environmental Toxicology and Pharmacology, 2012. **34**(3): p. 811-818.
 106. El-Shenawy, N.S., *Oxidative stress responses of rats exposed to Roundup and its active ingredient glyphosate*. Environmental Toxicology and Pharmacology, 2009. **28**(3): p. 379-385.
 107. Beuret, C.J., F. Zirulnik, and M.S. Gimenez, *Effect of the herbicide glyphosate on liver lipoperoxidation in pregnant rats and their fetuses*. Reproductive Toxicology, 2005. **19**(4): p. 501-504.
 108. Pu, Y.Y., et al., *Maternal glyphosate exposure causes autism-like behaviors in offspring through increased expression of soluble epoxide hydrolase (vol 117, pg 11753, 2020)*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2021. **118**(5).
 109. Aslanli, A., I. Lyagin, and E. Efremenko, *Decarboxylases as hypothetical targets for actions of organophosphates: Molecular modeling for prediction of hidden and unexpected health threats*. Food and Chemical Toxicology, 2022. **161**.
 110. Toy, A.D.F.U., E.H., *Aminomethylenephosphinic acids, salts thereof, and process for their production* U.S.P. Office, Editor. 1964.
 111. Franz, J., *N-phosphonomethyl-glycine phytotoxicant compositions*. 1971: United State Patent Office.
 112. Swarthout, J.T., M.S. Bleeke, and J.L. Vicini, *Comments for Mertens et al. (2018), Glyphosate, a chelating agent-relevant for ecological risk assessment?* Environmental Science and Pollution Research, 2018. **25**(27): p. 27662-27663.
 113. Samsel, A. and S. Seneff, *Glyphosate, pathways to modern diseases III: Manganese, neurological diseases, and associated pathologies*. Surg Neurol Int, 2015. **6**: p. 45.
 114. Mertens, M., et al., *Glyphosate, a chelating agent-relevant for ecological risk assessment?* Environmental Science and Pollution Research, 2018. **25**(6): p. 5298-5317.
 115. Mertens, M., et al., *Reply to the letter to the editor by Swarthout et al. (2018): Comments for Mertens et al. (2018), Glyphosate, a chelating agent-relevant for ecological risk assessment?* Environmental Science and Pollution Research, 2018. **25**(27): p. 27664-27666.
 116. Freuze, I., et al., *Influence of complexation phenomena with multivalent cations on the analysis of glyphosate and aminomethyl phosphonic acid in water*. Journal of Chromatography A, 2007. **1175**(2): p. 197-206.
 117. Tang, J., et al., *Ion Imbalance Is Involved in the Mechanisms of Liver Oxidative Damage in Rats Exposed to Glyphosate*. Frontiers in Physiology, 2017. **8**.
 118. Tognini, P., *Gut Microbiota: A Potential Regulator of Neurodevelopment*. Frontiers in Cellular Neuroscience, 2017. **11**.
 119. Cryan, J.F., et al., *The Microbiota-Gut-Brain Axis*. Physiological Reviews, 2019. **99**(4): p. 1877-2013.
 120. Dinan, T.G. and J.F. Cryan, *The impact of gut microbiota on brain and behaviour: implications for*

psychiatry. Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care, 2015. **18**(6): p. 552-558.

- 1
2 121. Cryan, J.F., et al., *The gut microbiome in neurological disorders*. Lancet Neurology, 2020. **19**(2): p. 179-
3 194.
- 4
5 122. Shehata, A.A., et al., *The Effect of Glyphosate on Potential Pathogens and Beneficial Members of Poultry*
6 *Microbiota In Vitro*. Current Microbiology, 2013. **66**(4): p. 350-358.
- 7
8 123. Motta, E.V.S., K. Raymann, and N.A. Moran, *Glyphosate perturbs the gut microbiota of honey bees*.
9 Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2018. **115**(41): p.
10 10305-10310.
- 11
12 124. Aitbali, Y., et al., *Glyphosate based-herbicide exposure affects gut microbiota, anxiety and depression-*
13 *like behaviors in mice*. Neurotoxicology and Teratology, 2018. **67**: p. 44-49.
- 14
15 125. Ackermann, W., et al., *The Influence of Glyphosate on the Microbiota and Production of Botulinum*
16 *Neurotoxin During Ruminal Fermentation*. Current Microbiology, 2015. **70**(3): p. 374-382.
- 17
18 126. Banks, M.L., et al., *Soil microbial community response to surfactants and herbicides in two soils*. Applied
19 Soil Ecology, 2014. **74**: p. 12-20.
- 20
21 127. Dai, P., et al., *The Herbicide Glyphosate Negatively Affects Midgut Bacterial Communities and Survival*
22 *of Honey Bee during Larvae Reared in Vitro*. J Agric Food Chem, 2018. **66**(29): p. 7786-7793.
- 23
24 128. Vazquez, D.E., et al., *Glyphosate affects larval gut microbiota and metamorphosis of honey bees with*
25 *differences between rearing procedures*. Environmental Pollution, 2023. **334**.
- 26
27 129. Nielsen, L.N., et al., *Glyphosate has limited short-term effects on commensal bacterial community*
28 *composition in the gut environment due to sufficient aromatic amino acid levels*. Environmental
29 Pollution, 2018. **233**: p. 364-376.
- 30
31 130. Mao, Q.X., et al., *The Ramazzini Institute 13-week pilot study on glyphosate and Roundup administered*
32 *at human-equivalent dose to Sprague Dawley rats: effects on the microbiome*. Environmental Health,
33 2018. **17**.
- 34
35 131. Lehman, P.C., et al., *Low-dose glyphosate exposure alters gut microbiota composition and modulates*
36 *gut homeostasis*. Environmental Toxicology and Pharmacology, 2023. **100**.
- 37
38 132. Ding, W.K., et al., *Negative impacts of microcystin-LR and glyphosate on zebrafish intestine: Linked with*
39 *gut microbiota and microRNAs?* Environmental Pollution, 2021. **286**.
- 40
41 133. Kittle, R.P., et al., *Effects of glyphosate herbicide on the gastrointestinal microflora of Hawaiian green*
42 *turtles (Chelonia mydas) Linnaeus*. Marine Pollution Bulletin, 2018. **127**: p. 170-174.
- 43
44 134. Mesnage, R., et al., *Glyphosate and its formulations Roundup Bioflow and RangerPro alter bacterial and*
45 *fungus community composition in the rat caecum microbiome*. Frontiers in Microbiology, 2022. **13**.
- 46
47 135. Oren, A. and G.M. Garrity, *Valid publication of the names of forty- two phyla of prokaryotes*.
48 International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology, 2021. **71**(10).
- 49
50 136. Tomova, A., et al., *The difference of gastrointestinal microbiota of children with and without autism in*
51 *Slovakia*. Acta Physiologica, 2017. **221**: p. 150-150.
- 52
53 137. Strati, F., et al., *New evidences on the altered gut microbiota in autism spectrum disorders*. Microbiome,
54 2017. **5**.
- 55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

- 1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
138. de Theije, C.G.M., et al., *Altered gut microbiota and activity in a murine model of autism spectrum disorders*. Brain Behavior and Immunity, 2014. **37**: p. 197-206.
139. Park, J.Y., et al., *Metagenome Analysis of Bodily Microbiota in a Mouse Model of Alzheimer Disease Using Bacteria-derived Membrane Vesicles in Blood*. Experimental Neurobiology, 2017. **26**(6): p. 369-379.
140. Bauerl, C., et al., *Shifts in gut microbiota composition in an APP/PSS1 transgenic mouse model of Alzheimer's disease during lifespan*. Letters in Applied Microbiology, 2018. **66**(6): p. 464-471.
141. Scheperjans, F., et al., *Gut Microbiota Are Related to Parkinson's Disease and Clinical Phenotype. Movement Disorders*, 2015. **30**(3): p. 350-358.
142. Krajmalnik-Brown, R., et al., *Gut bacteria in children with autism spectrum disorders: challenges and promise of studying how a complex community influences a complex disease*. Microb Ecol Health Dis, 2015. **26**: p. 26914.
143. Zoller, O., et al., *Urine glyphosate level as a quantitative biomarker of oral exposure*. International Journal of Hygiene and Environmental Health, 2020. **228**.
144. Faniband, M.H., et al., *Human experimental exposure to glyphosate and biomonitoring of young Swedish adults*. International Journal of Hygiene and Environmental Health, 2021. **231**.
145. Anadon, A., et al., *Toxicokinetics of glyphosate and its metabolite aminomethyl phosphonic acid in rats*. Toxicology Letters, 2009. **190**(1): p. 91-95.
146. Winstone, J.K., et al., *Glyphosate infiltrates the brain and increases pro-inflammatory cytokine TNFalpha: implications for neurodegenerative disorders*. J Neuroinflammation, 2022. **19**(1): p. 193.
147. Linehan, K.D., E.M.; Ryan, C.A.; Ross, R.P.; Stanton, C., *First encounters of the microbial kind: perinatal factors direct infant gut microbiome establishment*. Microbiome Research Reports, 2022. **1**(10).

Charlier Figure 1.



Charlier Figure 2.

