

**INSUFFISANCES
MÉTHODOLOGIQUES,
ANALYTIQUES ET
STATISTIQUES
LIÉS À L'ÉVALUATION
DES PLANTES
GÉNÉTIQUEMENT
MODIFIÉES EN SUISSE**

Impressum.

Auteur

Dr Luigi D'Andrea

Secrétaire exécutif de StopOGM

A propos de StopOGM

StopOGM - Alliance suisse pour une agriculture sans génie génétique - est la structure de coordination d'organisations basées en Suisse romande, défendant au choix ou tout à la fois les intérêts des consommateurs, des paysans, des producteurs, des pays en voie de développement, des animaux et de l'environnement. L'association s'inscrit dans un réseau national et international d'organisations portant toutes un regard critique sur le développement de l'agriculture et de l'alimentation.

StopOGM réalise un travail critique et indépendant sur le développement et les impacts du génie génétique sur l'agriculture, l'élevage, l'environnement et la santé.

Contribution externe et remerciements

L'auteur remercie chaleureusement le Dr Frédéric Jacquemart pour sa participation active à la rédaction des chapitres 5,6 et 7 de ce rapport, publiés en 2012 sous une autre forme dans la brochure d'InfOGM "Expertise des OGM: l'évaluation tourne le dos à la science".

Crédit photo couverture

Nicolas Repond

Mai 2015



Table des matières.

Objectif du présent rapport	4
Résumé	5
1. Contexte des autorisations accordées en Suisse	7
2. Autorisations accordées en Suisse	7
3. Le principe d'équivalence en substance et l'approche comparative	9
Des concepts développés par l'industrie	9
En quoi consiste l'approche comparative	9
Des principes vagues et non scientifiques.	10
Une approche inapte à détecter les risques posés par le génie génétique	10
Les résidus de pesticides ne sont pas pris en compte lors de l'analyse compositionnelle	10
Conclusion et recommandation sur l'approche comparative	11
4. Insuffisances dans l'analyse toxicologique	13
Caractère obligatoire des analyses de toxicologie a 90 jours dans l'UE	14
Le projet européen GRACE	14
Des tests de toxicité chronique absents, mais nécessaires	15
Des résidus d'herbicides non évalués	16
Conclusions sur l'analyse toxicologique	17
Recommandations sur l'analyse toxicologique	17

5. Insuffisances dans l'évaluation des protéins Bt	19	Conclusion et recommandation sur l'utilisation des tests statistiques	32
Les protéines Bt, description.	19	La significativite statistique masquee par l'augmentation de l'intervalle de variation	32
L'évaluation toxicologique des protéines transgéniques Bt est faussée.		Exemple pour le maïs MON 810 autorisé en Suisse.	33
a) les toxines transgéniques Bt diffèrent des toxines naturelles	20	De l'utilisation biaisée de données jusqu'à l'équivalence en substance	34
b) Confusion entre propriétés physiques et biologiques	21	L'utilisation de comparateurs historiques est biaisee	35
c) Quantification des protéines Bt hasardeuse	21	La significativité statistique déguisée en non significativité biologique	36
d) Effets synergiques non testés	24		
Les protéines Bt n'affectent pas seulement les insectes	24	8. Considérations finales.	37
Etude de toxicité aigüe de la protéine Cry1-F sur les organismes non-cibles	24	Respect du principe de précaution	
Conclusions sur l'évaluation des protéines Bt	25		
6. Insuffisances dans l'évaluation allergologique	27	Bibliographie	38
Méthodes bio-informatiques	27		
Le test de digestion in vitro	28	Annexe 1 : résumé des études présentant des signes de toxicité	41
Réactions immunitaires des animaux	29		
Sensibilisation par voies respiratoires	29		
Conclusions sur l'évaluation allergologique	29		
Recommandations sur l'évaluation allergologique	29		
7. Insuffisances dans l'analyse statistique liée à l'équivalence en substance et à l'analyse en composition	31		
Les hypothèses nulles : différence ou équivalence	31		
La puissance des tests	32		
Le cas du maïs MON810	32		
Le cas du soja MON 40-3-2	32		

Objectif du présent rapport.

La Coordination romande sur le génie génétique, le groupe suisse de travail sur le génie génétique ainsi que toutes les organisations membres souhaitent interpeller Office fédéral de la sécurité alimentaire et des affaires vétérinaires (OSAV) et l'Office fédéral de l'agriculture (OFAG) sur les insuffisances méthodologiques, analytiques et statistiques liées à l'évaluation sanitaire des PGM autorisées pour l'alimentation humaine et animale en Suisse.

L'évaluation positive des dossiers des pétitionnaires par les autorités implique l'acceptation d'insuffisances graves présentes dans les dossiers de demande en particulier en ce qui concerne :

- L'absence de méthodologie scientifique claire présentée par le pétitionnaire pour acquérir les données
- L'absence de dessins expérimentaux adaptés à la mise en évidence des effets recherchés
- L'absence de données satisfaisantes pour effectuer des statistiques concluantes et étayer les conclusions du pétitionnaire.
- L'absence de puissance statistique dans les dossiers
- Des conclusions qui outrepassent la portée des données
- L'évaluation du faux objet (PGM herbicide tolérante non traitée par les herbicides correspondants ou l'évaluation de la protoxine bactérienne en lieu et place de la toxine activée produite par les PGM)

Ce rapport n'est en aucun cas exhaustif et constitue une base de travail.

Nous souhaitons engager un processus de dialogue et de travail constructif avec les offices concernés afin de renforcer la qualité de l'évaluation.



Résumé.

Essentiellement basée sur des données fournies par les pétitionnaires l'évaluation scientifique des organismes génétiquement modifiés (OGM) est sujette à controverse depuis le début de leur commercialisation. Si la plupart des études financées par l'industrie n'ont jamais révélé de problèmes, les recherches indépendantes ont pour certaines reportés des risques potentiels pour la santé (Pryme and Lembcke 2003). Cette dernière est cependant entravée par un manque d'accès au matériel de base sous brevet industriel et d'un manque d'accès aux données brutes d'expériences afin de réaliser une contre-expertise. L'absence de données indépendantes et le manque de transparence lié aux données d'évaluation générées par l'industrie ont accentué les controverses.

L'équivalence en substance représente sans aucun doute le concept le plus scientifiquement critiqué et le plus vague utilisé dans le processus d'évaluation. L'hypothèse de base affirme que les risques posés par les plantes génétiquement modifiées (PGM) sont comparables à ceux posés par les plantes issues de l'amélioration végétale conventionnelle. Selon ce concept, la comparaison des éléments constitutifs (acides aminés, acides gras, minéraux, etc.) et de quelques autres descripteurs contiendrait toute l'information nécessaire pour affirmer la différence ou l'équivalence entre un aliment GM (ou issu d'un OGM) et son comparateur conventionnel. Ce concept développé par l'industrie à la fin des années 80 et rebaptisé analyse comparative en 2004 a été un des piliers qui a permis à l'agro-industrie d'alléger l'évaluation sanitaire des OGM. En effet, si l'équivalence substantielle est déclarée, une analyse complète du risque n'est pas exigée, en particulier la réalisation de tests toxicologiques. Le choix de cette hypothèse de base implique cependant une haute probabilité que les risques posés par les manipulations génétiques ne soient pas identifiés (modification non attendue du génome).

Les insuffisances statistiques sont récurrentes dans le traitement des données. Par exemple, d'un point de vue statistique, afin de

parvenir à la conclusion d'une équivalence en substance telle que déclarée dans les différents dossiers d'autorisation, il serait nécessaire de pratiquer un test d'équivalence. On le cherchera en vain tout comme les tests de puissance statistique. Ils sont pourtant essentiels pour la mise en place de protocoles et de tests adaptés à la mise en évidence des effets recherchés.

Il est montré dans ce rapport une tendance à manipuler les données afin de masquer des effets statistiquement significatifs. Pour ce faire, la variance des données analysées est augmentée en incluant des données externes à l'expérimentation produites dans des conditions complètement différentes. Ceci est contraire au but même de la démarche de l'expérimentation scientifique dont le but est de diminuer les sources de variance afin de n'isoler qu'un facteur pour mieux comprendre son effet. Dans notre cas, l'effet à comprendre est « l'effet de la manipulation génétique ».

Lorsque des différences ne peuvent être masquées, les pétitionnaires déclarent les différences observées comme étant « biologiquement non significatives » ou comme n'ayant « pas d'effets délétères (no adverse effect) ». Ces concepts ont été promus par les mêmes groupes industriels qui ont développé le concept d'équivalence en substance afin de se prémunir contre des réglementations restrictives sur les produits chimiques. Ces déclarations sont reprises telles quelles par les autorités compétentes en charge de l'évaluation pour affirmer la sécurité des PGM. Or, déterminer la significativité biologique requiert le croisement de plusieurs paramètres significatifs et ne peut être affirmé sur la base des données présentées par les pétitionnaires.

De nombreuses PGM produisent un insecticide dérivé de protéines bactériennes du sol qui se rencontrent dans plusieurs environnements riches en insectes et nommées *Bacillus thuringiensis* dont les initiales sont « Bt ». De par leur caractère insecticide, il a toujours été considéré qu'elles ne présenteraient aucune toxicité pour les mammifères. Cependant, le mécanisme d'action

de ces protéines est encore peu connu et des effets toxiques sont constatés dans d'autres groupes que les insectes cibles, y compris les mammifères. L'évaluation porte sur le faux objet puisque ce sont les protéines insecticides Bt bactériennes et non pas celles produites par les PGM qui sont évaluées. Les deux types de protéines peuvent pourtant différer d'un point de vue structurel et fonctionnel. Il faut aussi relever que la quantification de ces protéines pose problème car il n'existe aucun protocole de quantification qui soit standardisé et publié. Cette étape est pourtant essentielle pour définir le degré d'exposition des organismes. Les toxines Bt transgéniques sont donc très mal évaluées et les potentiels effets synergiques avec les résidus de pesticides contenus dans les PGM qui empilent les gènes de tolérances aux herbicides et ceux de production de toxine Bt ne le sont pas du tout. Aucune évaluation à long terme des protéines Bt transgéniques n'a jamais été demandée.

Alors que les formulations commerciales contenant le *Bacillus thuringiensis* comme substance active ont subi un processus d'homologation pour les produits phytosanitaires, les toxines Bt transgéniques, qui diffèrent d'un point de vue structurel des toxines bactériennes, n'en ont subi aucune. Pourtant, même une mineure modification du principe actif, implique une nouvelle procédure évaluation pour les produits phytosanitaires. Pourquoi les PGM échappent-elle à ces conditions strictes d'évaluation ?

A ceci s'ajoute le fait que l'évaluation sanitaire ne porte pas sur les produits GM tels que commercialisés. Par exemple, les résidus d'herbicides dans les PGM herbicides tolérantes ne sont pas évalués car les tests sont en général effectués avec des PGM non traités aux herbicides. Le 99% des PGM commercialisées sont des plantes pesticides, soit qu'elles produisent une ou plusieurs toxines insecticides, soit qu'elles tolèrent et accumulent les résidus de un ou plusieurs herbicides soit les deux à la fois. L'évaluation devrait en toute logique être basée sur les mêmes exigences que celle des pesticides pour l'homologation de ces variétés. Bien loin de cela, l'évaluation passe complètement à côté de l'objet d'importance.

Ce rapport analyse aussi les insuffisances liées à l'évaluation allergologique qui sont nombreuses. La principale critique est que le système actuellement utilisé ne permet pas ou peu de mettre en évidence la production de nouveaux allergènes potentiels induit par la transformation génétique.

Les PGM sont testées tout au plus et rarement sur une période de 90 jours (test de toxicité sub-chronique). Ces tests ne sont

pas utiles pour mettre en évidence une potentielle toxicité chronique (à long terme) des PGM pesticides. Le consommateur est pourtant exposé à long terme à ces produits. C'est pour cela qu'une demande importante de la part de la société civile est que des tests toxicologiques à long terme (vie entière, soit 2 ans pour le rat par exemple) et multigénérationnels soient mis en place. Ces derniers devraient être réalisés avec des PGM entières (telles que commercialisées). Bien que ces tests ne permettraient pas de définitivement prouver l'innocuité, ils permettraient d'investiguer plus en détails les convergences de signes de toxicités mis en évidence par un certain nombre d'études indépendantes à moyen et long terme. Bien que certains pensent qu'elles sont non concluantes, elles ont néanmoins montré des signes potentiels de toxicité au niveau de différents organes, des dérangements du système immunitaire ou des atteintes aux capacités de reproduction. Un projet européen nommé GRACE, lancé en 2012, doit déterminer si de tels tests sont utiles. Ce projet a cependant été critiqué pour les liens étroits qu'uniraient certains scientifiques du projet et l'industrie des biotechnologies.

Un test de toxicologie est, globalement, un outil d'aide à la décision et non une démonstration scientifique de l'innocuité ou non. L'évaluation sanitaire est donc subjective et de par ce fait requiert une pluralité de vision provenant de plusieurs toxicologues de différents milieux. C'est pour cela que des experts choisis par la société civile devraient pouvoir participer au processus d'évaluation sanitaire mis en place par l'autorité compétente.

A la différence des États-Unis, les autorités suisses en charges de l'évaluation assument en partie la responsabilité de l'innocuité d'un produit lorsqu'il est déclaré sûr. L'évaluation sanitaire est donc non seulement importante pour la protection de la santé du consommateur, mais aussi pour des questions économiques en cas de litiges. Prouver l'innocuité d'un point de vue toxicologique est une tâche compliquée pour ne pas dire impossible. Cependant, il est possible de mener une évaluation correcte. Ce rapport montre que les défauts méthodologiques et/ou l'absence de données dans les dossiers des pétitionnaires sont tels que l'évaluation sanitaire peut se résumer à une parodie de science à destination des décideurs politiques et du public. Non n'affirmons pas que les OGM sont toxiques, mais encourageons les autorités à communiquer les limites de l'évaluation. En l'absence d'évaluation correcte, les aliments GM ne devraient pas être autorisés. Nous demandons donc le retrait des autorisations accordées pour l'alimentation humaine et animale. Prétendre à l'innocuité des aliments GM est aujourd'hui strictement impossible sur la base des données scientifiques disponibles.

Contexte des autorisations en Suisse.

Selon réponse de l'OSAV¹, une autorisation est accordée sur la base de l'évaluation d'un dossier de demande qui comprend les indications fournies dans l'annexe 1 de l'Ordonnance du DFI sur les denrées alimentaires génétiquement modifiées (SR 817.022.51). Pour l'analyse des demandes, l'OSAV observe les lignes directrices du Codex Alimentarius².

Les documents sur lesquels se base l'OSAV pour prendre des décisions sont :

- > Le dossier de demande du pétitionnaire
- > La littérature scientifique
- > Les rapports des agences d'accréditations étrangères
- > Les prises de position des Offices et des Commissions fédérales

1. Email du 14.11.2012 par Dr. Martin Schrott
2. Principes pour l'Analyse des Risques Liés aux Aliments Dérivés des Biotechnologies Modernes CAC/GL 44/2003; Directive Régissant la Conduite de l'Évaluation de la Sécurité Sanitaire des Aliments Dérivés de Plantes à ADN recombiné CAC/GL-45/2003. Les deux documents sont disponibles ici : http://www.codexalimentarius.org/standards/list-of-standards/en/?no_cache=1.

Autorisations accordées en Suisse

La première autorisation accordée à la consommation humaine et animale en Suisse date de 1996 (soja 40-3-2). Un grand nombre de demandes sont en cours de traitement.

Actuellement les variétés GM autorisées à la consommation humaine sont :

- > Mais Bt 11 (Syngenta), autorisation renouvelée en 2003. Mais tolérant au principe actif glufosinate (PAT gene) et produisant la toxine Bt Cry1Ab.
- > Mais Bt 176 (Syngenta), autorisation renouvelée en 2002; n'est plus autorisée dans l'UE depuis 2007. Mais produisant la toxine Bt Cry1Ab et possédant un gène marqueur de résistance à l'ampicilline (marker gene bla).
- > Mais MON810, autorisation renouvelée en 2005. Mais produisant la toxine Bt Cry1Ab.
- > Soja 40-3-2 (Monsanto), autorisation renouvelée en 2006. Soja tolérant au principe actif glyphosate (CP4-EPSPS gene).
- > Une longue liste de variétés de maïs et de soja GM sont autorisées à la consommation animale .



Le principe d'équivalence en substance et l'approche comparative.

Des concepts développés par l'industrie

En 1988, l'OCDE mettait en place un groupe de travail dont l'objectif était de parvenir à un accord pour une réglementation globale sur les autorisations des nouvelles technologies (biotechnologies). Parallèlement au travail mené au sein de l'OCDE, les entreprises ayant des intérêts dans le secteur des semences GM et de la commercialisation d'aliments GM se sont engagées dans une campagne de lobbying. En 1988, elles créaient l'IFBC - International Food and Biotechnology Council - qui publiera en 1990 un rapport intitulé «Assuring the Safety of food produced by Genetic Modification, Regulatory, Toxicology and Pharmacology». Ce travail servira de base à la mise en place de la législation américaine. Dans son rapport l'IFBC conclut «*qu'aucune nouvelle mesure réglementaire n'est nécessaire pour encadrer des aliments ou des ingrédients alimentaires produits à partir de sources ayant été génétiquement modifiées*». Ces recommandations peu contraignantes ont été adoptées l'année suivante aux Etats-Unis. L'IFBC recommande également «*que le principal moyen pour évaluer des produits génétiquement modifiés repose sur une comparaison de la composition du nouveau produit avec celle de ses équivalents traditionnels en ce qui concerne les niveaux de leurs éléments constitutifs*». L'idée est énoncée. En 1993,

l'OCDE valide officiellement cette proposition et la baptise du nom : «d'équivalence en substance» dans un rapport intitulé : «Evaluation de la sécurité des denrées alimentaires issues de la biotechnologie moderne». En 1996, le principe est adopté par la FAO et l'OMS.

L'équivalence en substance sera rebaptisée analyse comparative en 2004 dans un document de l'International Life Science Institut (ILSI). L'ILSI est une organisation financée par les géants de l'agro-industrie dont le but est de développer des standards favorables à leurs intérêts et de les introduire dans les lignes directrices des autorités en charge de l'évaluation. Avec l'aide d'Harry Kuiper, Président du Panel OGM de l'AESA de 2003-2012 et membre de l'ILSI, l'analyse comparative constituera depuis 2004 l'élément central des lignes directrices de l'AESA pour l'évaluation des risques relatifs aux aliments et fourrages dérivés de PGM. Ce concept souvent présenté comme émanant d'un large consensus est, en fait, le fruit du travail de peu d'experts travaillant dans différentes institutions au moment de son adoption (IFBC, AESA, FAO/OMS, ...)'.

En quoi consiste l'approche comparative

L'approche comparative globale repose sur la même supposition sommaire que

l'équivalence en substance : *la comparaison des éléments constitutifs (acides aminés, acides gras, minéraux, etc.) et de quelques autres descripteurs contiendrait toute l'information nécessaire pour affirmer la différence ou l'équivalence entre un aliment GM ou issu d'OGM et son comparateur normal*. Or, nous savons qu'il est possible de faire un grand nombre de protéines différentes avec les mêmes acides aminés. Par exemple, le prion est un agent pathogène constitué d'une protéine ayant adopté une configuration spatiale anormale. Les contenus en protéines, lipides ou sucres d'une vache atteinte par l'encéphalite spongiforme bovine sera le même que celui d'une vache saine.

Bien que cette approche ne constitue pas en soi une évaluation de la sécurité, elle doit permettre l'identification de différences potentielles entre le nouveau produit transgénique et un produit existant. Ce sont ces différences qui devront être soumises à analyse ultérieure afin de déterminer leur effet toxicologique. Or, il est rare d'en arriver là. En effet, différents procédés de comparaisons sont mis en place pour noyer les différences ou lorsque celle-ci ne peuvent être cachées, elles sont déclarées comme étant biologiquement non significatives (voir chapitre 7).

Des principes vagues et non scientifiques

Quel est le degré de différence acceptable entre un aliment naturel et son équivalent transgénique avant que leur « substance » ne cesse d'être « équivalente » ? C'est exactement le degré d'imprécision qui rend ce concept intéressant pour l'industrie et inacceptable pour le consommateur (Millstone et al 1999). L'équivalence est un consensus politique et commercial se faisant passer pour scientifique ; c'est donc un concept pseudoscientifique².

Une approche inapte à détecter les risques posés par le génie génétique

Les lignes directrices de l'AESA (EFSA 2011a) et donc l'évaluation du risque sont basées sur l'hypothèse que les risques posés par les PGM sont comparables à ceux posés par les plantes issues de l'amélioration végétale conventionnelle.

Ce présupposé est incorrect pour au moins deux raisons. Premièrement, les

le but est l'insertion de construits d'ADN recombinants (obtenus par des procédés techniques en dehors des cellules) qui forcent des fonctions biologiques spécifiques dans la cellule hôte. Ces techniques sont invasives pour le génome hôte. L'insertion du ou des transgènes est aléatoire et peut générer des dégâts non contrôlés sur l'ADN dans des régions codantes ou non codantes assurant des fonctions importantes pour la régulation génétique (Wilson et al 2006; Latham et al 2006). Plusieurs études utilisant les plus récentes technologies de « molecular profiling » ont clairement montré les effets mutagènes de la transformation génétique sur la composition des plantes ou des aliments GM (pour des exemples sur le riz voir (Zhou Jia 2009) et sur le maïs voir (Zolla et al 2008)).

Les relations entre génétique, composition chimique et risques toxicologiques demeurent largement inconnus. Les sci-

de ce qui était connu de la composition chimique (Ewen and Pusztai 1999). Par la suite, d'autres expériences ont confirmé ses travaux.

En résumé, le principe d'équivalence en substance (ou l'approche comparative) est une grossière caractérisation des composants biochimiques de la plante qui peut négliger des éléments importants comme des modifications post-traductionnelles et des effets immunitaires (Prescott et al 2005), des effets d'insertion pouvant conduire à une sur- ou sous-expression de certains gènes (Filipecki and Malepszy 2006), à des aberrations dans la transcriptions des mRNA transgène-spécifique (Rosati et al 2008), des changements du protéome ou du métabolome (Zolla et al 2008).

Choisir l'approche comparative implique donc une haute probabilité que les risques posés par les manipulations génétiques ne soient pas identifiés. Les troubles apportés à la régulation génétique ou la mise en évidence et l'analyse de composés inconnus nouvellement créés ne pourront être identifiés.

Les résidus de pesticides ne sont pas pris en compte lors de l'analyse compositionnelle

Le concept d'équivalence en substance est utilisé pour affirmer que les variétés GM herbicides tolérantes sont aussi saines et nutritives que les variétés conventionnelles. Or ces variétés GM sont utilisées en combinaison avec le ou les herbicides qu'elles tolèrent, ce qui n'est pas le cas pour des variétés conventionnelles. La prise en compte des résidus de pesticides lors de l'évaluation est importante car (i) ils font clairement partie de la composition de la plante et (ii) ils peuvent ajouter des propriétés toxiques au produit final soit par leur présence soit en altérant le métabolisme de la plante ou encore en interagissant avec des composés de la plante (effets synergiques). Il existe un manque de données flagrant concernant les résidus d'herbicides contenus dans les PGM (Kleter et al 2011) et les études compositionnelles ne

« Quel est le degré de différence acceptable entre un aliment naturel et son équivalent transgénique avant que leur « substance » ne cesse d'être « équivalente » ? C'est exactement le degré d'imprécision qui rend ce concept intéressant pour l'industrie et inacceptable pour le consommateur »

PGM contiennent des résidus d'herbicides et de protéines insecticides Bt qui ne sont pas présents chez les plantes conventionnelles (voir chapitre suivant) et qui ne sont pas pris en compte lors de l'analyse en composition.

Deuxièmement, l'amélioration classique et le génie génétique sont fondamentalement différents d'un point de vue technique, mais aussi biologique. Le génie génétique regroupe un ensemble de techniques dont

entifiques ne sont pas capables de prédire les effets biochimiques ou toxicologiques d'un aliment GM à partir de sa composition chimique. En témoignent les expériences pionnières sur les pommes de terre d'Arpad Pusztai. Avec des expériences non exigées pour l'évaluation sanitaire (et donc rarement effectuées par les pétitionnaires), il a montré que cette pomme de terre transgénique présentait des effets biochimiques et immunologiques délétères qui ne pouvaient pas être prédits à partir

les prennent que très rarement en compte. En conséquence, les grains testés sont d'un type qui ne sera jamais consommé et ceux consommés ne sont pas évalués. De par l'apparition de mauvaises herbes résistantes aux herbicides, les doses utilisées sont de plus en plus importantes (Benbrook 2012). Les résidus suivent logiquement la même tendance. De plus, des herbicides comme le Roundup contiennent des adjuvants, comme le polyoxyéthylène amine (POEA), qui peuvent être plus toxique que la molécule active (Mesnage et al 2013). En décembre 2013, une équipe de chercheurs a clairement démontré la non équivalence en substance dans leur composition de sojas herbicides tolérants « ready-to-market » (Bøhn et al 2014). Les chercheurs ont en outre montré que les sojas transgéniques présentaient des concentrations en glyphosate ou en AMPA (produit de dégradation du glyphosate) pouvant être bien supérieurs aux normes légales fixées en Suisse (0.05 mg/kg (SR 817.021.23)) qui étaient de 3.26mg/kg en moyenne pour le glyphosate et de 5.74mg/kg en moyenne pour l'AMPA. Dans une autre étude réalisée par Testbiotech, 7 des 11 échantillons prélevés en Argentine sur du soja avait des teneurs résiduelles en glyphosate plus grandes que 20mg/kg (Testbiotech 2013).

Dans la section 5 de la directive du Codex Alimentarius (Codex Alimentarius 2003) sur laquelle se base l'évaluation en Suisse, il est mentionné : « *Certaines plantes à ADN recombiné peuvent présenter des traits (par exemple, une tolérance à un herbicide) qui peuvent conduire indirectement à une accumulation potentielle de résidus de pesticides, de métabolites dégradés de ces résidus, de métabolites toxiques, de contaminants ou d'autres substances qui peuvent être néfastes pour la santé humaine. L'évaluation de la sécurité devrait prendre en compte ce potentiel d'accumulation.* »

Le document d'orientation de l'AESA

sur l'évaluation des risques relatifs aux aliments consistants ou provenant en partie de PGM recommande que, pour l'évaluation des PGM tolérantes aux herbicides, une analyse comparative mette en jeu trois composantes : les PGM exposées à l'herbicide auquel elles sont tolérantes, leur comparateur, soumis à un régime conventionnel d'herbicide, et les PGM soumises à ce même régime conventionnel (EFSA 2011b).

Comme le note le Comité scientifique (CS) du Haut Conseil des Biotechnologies (HCB) dans l'avis délivré en septembre 2011 sur le soja MON 40-3-2³ aussi autorisé à la consommation humaine et animale en suisse : « *A une exception près, les analyses comparatives effectuées dans le cadre de l'évaluation de la toxicité et de l'alimentarité du soja 40-3-2 ne prennent pas en compte – ou du moins n'indiquent pas prendre en compte – la possibilité que le soja 40-3-2 soit traité par un herbicide à base de glyphosate durant sa culture, et que le produit en résultant puisse en contenir des résidus. [...] Le CS du HCB demande que le traitement herbicide au glyphosate soit pris en compte dans l'évaluation des impacts sanitaires du soja 40-3-2 conformément à ces recommandations de l'AESA.* »

Conclusion et recommandation sur l'approche comparative

L'évaluation de l'équivalence en substance est nécessaire et s'effectue au début de l'évaluation du risque. Elle ne constitue cependant pas en elle-même un contrôle de sécurité et souffre de nombreuses limitations. Telle que pratiquée actuellement, elle dessert la mise en place de recherches scientifiques informatives sur la toxicologie des aliments GM.

Si une équivalence est revendiquée, elle ne peut concerner que les paramètres étudiés et ne peut pas excéder cela. Il ne peut donc pas être revendiqué une équivalence des plantes entières. C'est pourtant ce qui est fait.

L'approche comparative permet de mettre

en évidence des différences. Définir si ces différences représentent une toxicité ou non doit être investigué au moyen d'études toxicologiques. L'équivalence en substance ne peut donc pas être utilisée pour déclarer l'innocuité ou l'équivalence nutritionnelle « as safe and nutritious as » d'une PGM et de son comparateur et court-circuiter l'analyse toxicologique.

Les PGM herbicides tolérantes ne doivent pas bénéficier du statut d'équivalent substantiel des plantes conventionnelles puisque ce sont des plantes pesticides dans le sens où elles peuvent accumuler des herbicides ou fabriquer en continu des toxines insecticides. Ces plantes pesticides devraient satisfaire aux mêmes exigences d'évaluation que les pesticides produits par l'industrie phytosanitaire avant d'obtenir une autorisation de mise sur le marché.

Une étude compositionnelle est de faible utilité pour prédire l'introduction de nouveaux risques liés à des perturbations génétiques, biochimiques, immunologiques ou toxicologiques. Il doit être remplacé par une approche qui investigate la sécurité et la toxicité des aliments GM à long terme.

Des études sont nécessaires pour comprendre si des analyses métabolomiques, protéomiques, transcriptomiques et génomiques pourraient amener une information utile pour la mise en évidence d'éventuels changements dans la régulation génétique causés par le processus de transformation génétique. Ces analyses devraient être menées sur la variété GM et sa lignée semi-isogénique cultivée au même endroit et au même moment.

1. Pour une analyse en détail, lire : European Food Safety Authority: A playing field for the biotech industry. Testbiotech Background 1-12-2010.
2. Pour une critique approfondie du principe d'équivalence en substance, nous renvoyons aussi au document de la Commission fédérale d'éthique pour les biotechnologies dans le domaine non humain (CENH). Bedeutung der Substantiellen Äquivalenz für die Beurteilung von gentechnisch veränderten Lebens- und Futtermitteln. Disponible ici : <http://www.ekah.admin.ch/fr/themes/le-genie-genetique-dans-l'alimentation/index.html>
3. Avis en réponse à la saisine 110310-saisine HCB-dossiers culture concernant le dossier EFSA-GMO-NL-2005-24



Insuffisances dans l'analyse toxicologique.

Les données statistiques sont des données scientifiques acquises dans un système d'inférence, leur interprétation, par contre, relève de l'expertise, c'est-à-dire d'un mode de vérité qui a trait à l'évaluation subjective des données. Cette différence de statut n'est en rien péjorative, il s'agit simplement de comprendre que le mode de vérité n'est pas le même dans son rapport aux données. Un test de toxicologie est, globalement, un outil d'aide à la décision et non une démonstration scientifique de l'innocuité ou non. L'évaluation sanitaire est donc subjective et de par ce fait requiert une pluralité de vision provenant de plusieurs toxicologues de différents milieux. C'est pour cela que des experts choisis par la société civile devraient pouvoir participer au processus d'évaluation sanitaire mis en place par l'autorité compétente.

Les études publiées suggèrent qu'il y a trois possibles sources d'effets indésirables liés aux aliments GM :

- > la transformation génétique peut produire des effets mutagènes qui peuvent perturber ou altérer la structure des gènes, perturber la régulation génétique ou causer des autres effets à d'autres niveaux des structures et/ou des fonctions biologiques. Ces effets peuvent causer des changements inattendus dans la composition, y compris la formation

de nouvelles toxines ou allergènes et/ou une valeur nutritionnelle altérée,

- > le produit du transgène peut être toxique, par exemple la protéine insecticide Bt produite par la plante peut être toxique ou allergisante,
- > les changements dans les pratiques agricoles liées à l'utilisation des PGM peuvent résulter dans la présence de résidus toxiques,
- > par exemple un taux plus élevé de résidus d'herbicide dans les plantes herbicide(s) tolérantes.

L'Union européenne a fait le choix du principe de précaution comme principe juridique directeur de ses procédures d'autorisation pour l'évaluation des OGM. C'est au nom de ce principe que, bien que l'équivalence substantielle soit déclarée, un certain nombre d'analyses supplémentaires sont demandées. Ainsi, un dossier de demande d'autorisation contient divers éléments caractérisant l'organisme donneur et l'organisme receveur du gène d'intérêt, la modification génétique et ses conséquences fonctionnelles, la toxicité potentielle et l'allergénicité du produit du gène d'intérêt et quelquefois également des études de toxicité et d'alimentarité¹ de la plante entière.

La plupart des tests de toxicité sont des tests de toxicité aiguë réalisés par ad-

ministration de la protéine Bt purifiée pendant quelques jours à des organismes choisis (voir chapitre 5) ou des tests de toxicité sub-chronique à 90 jours réalisés sur le rat. En général, le protocole suivi est le suivant : durant 90 jours, des rats, mâles et femelles, sont nourris avec soit un aliment contenant 11 % ou 33 % de l'OGM soit avec un aliment contenant 33% de la plante témoin (grains de maïs semi-isogéniques). Différents paramètres sont étudiés (poids du corps, poids des organes, numération des cellules sanguines, dosages biochimiques, etc). Pour chacun de ces paramètres et pour chaque pourcentage d'OGM, pour chaque sexe, des comparaisons sont effectuées entre les groupes « essais » et les groupes « témoins ». L'objectif est, pour chacun de ces paramètres, de voir s'il existe une différence non attribuable au hasard, qui serait le signe d'un effet de l'OGM étudié. Les tests peuvent être dessinés pour mettre en évidence les effets des plantes et aliments GM sur la croissance, le métabolisme, le développement des organes, les fonctions immunitaires et endocrines, la structure, la fonction et la flore intestinale du tractus digestif de l'animal (Pusztai et al 2006).

Il n'est en général pas précisé si les grains transgéniques utilisés ont subi un

traitement à l'herbicide comme en conditions réelles d'utilisation, ni le dosage de l'herbicide utilisé. Les résidus d'herbicides contenus dans les grains ne sont en général pas mesurés. Jusqu'à fin 2013, les tests toxicologiques étaient réalisés de manière volontaire par les pétitionnaires.

S'il est aujourd'hui admis que les PGM commercialisées ne présentent pas de toxicité aiguë, un nombre important d'études de toxicité sub-chronique réalisées par des chercheurs indépendants et publiées semblent indiquer une convergence des alertes qui justifierait des études plus poussées. Bien que non concluantes, elles indiquent que les animaux ayant consommé des aliments GM présentent des signes de toxicité et des dommages dans différents organes, des perturbations du système immunitaire et du métabolisme, des réactions allergiques (voir annexe 1 pour une liste des effets recensés et des publications). Les effets les plus communs observés sont des signes de toxicité dans le foie et les reins, qui sont les organes principaux de détoxification et souvent les premiers à présenter des signes de maladie chronique (Séralini et al 2011). Certaines études fournies par l'industrie montrent aussi des effets statistiquement significatifs, mais sont considérées comme étant « biologiquement non significatifs », une conclusion qu'il est impossible d'énoncer sur la base des données présentées (voir chapitre 7).

Caractère obligatoire des analyses de toxicologie à 90 jours depuis fin 2013 dans l'UE

Les anciennes lignes directrices du panel OGM de l'AESA prévoyait que « le recours à des analyses de toxicologie pour évaluer la sécurité des aliments issus de plantes GM doit être considéré au cas par cas, sur la base de l'évaluation des différences identifiées entre le produit GM et son comparateur conventionnel »². L'évaluation toxicologique et d'alimentarité était donc assujettie à la mise en évidence d'une différence

biologiquement pertinente de composition en éléments de base (acides aminés, acides gras, composés antinutritionnels, etc.) entre PGM et son comparateur lors de l'analyse moléculaire ou de composition. Or comme nous l'avons vu précédemment, l'équivalence en substance est revendiquée dans les dossiers et les différences statistiques observées sont définies comme étant biologiquement non significatives. L'évaluation toxicologique était donc laissée au choix du pétitionnaire qui bien souvent n'en faisait pas. Les offices en charge de l'évaluation pouvant demander qu'une telle étude soit menée.

Depuis le 8 juin 2013, un nouveau règlement exécutif rend les analyses toxicologiques à 90 jours et les tests d'alimentarité obligatoires. Cependant, ce règlement, annoncé comme un renforcement de l'évaluation sanitaire des OGM, ne s'appliquera qu'aux demandes déposées après le 8 décembre 2013. Les précédentes continueront donc d'être évaluées, voire autorisées, selon des lignes directrices considérées aujourd'hui comme correspondant à une mauvaise évaluation. Enfin, ce règlement fraîchement adopté sera revu dès fin 2015, comme annoncé dans son considérant 12.

Ce règlement prévoit aussi que les PGM contenant plusieurs transgènes obtenus par des croisements de variétés GM déjà évaluées échapperont à une évaluation complète : l'Union européenne considère en effet que l'évaluation des événements GM seuls suffit à établir l'innocuité des plantes qui en contiennent plusieurs. Une considération qu'il reste à étayer scientifiquement puisque le cumul de plusieurs transgènes de tolérances aux herbicides ou de protéines Bt conduit à une augmentation de la quantité totale de protéines Bt produite et des résidus d'herbicides présents dans la PGM. De plus, les toxines Bt et les résidus pourraient avoir des effets synergisants qui ne

seront pas testés.

Le présent règlement ne s'appliquera donc pas *in extenso* aux PGM dont la demande d'autorisation est déjà en cours, ni à celles dont la demande sera déposée avant le 8 décembre, ni aux plantes contenant plusieurs transgènes (la grande majorité des demandes traitées). Au final, ce sont donc seulement quelques dossiers qui seront assujettis à ce nouveau règlement et les nouvelles analyses exigées, comme celles de toxicologie par exemple, ne seront considérées obligatoires que pendant deux ans (entre le 8 décembre 2013 et 2016).

En Suisse, ces nouvelles recommandations ne sont pas appliquées et les tests à 90 jours ne sont pas obligatoires.

Le projet européen GRACE

En juin 2012 a démarré le projet européen GRACE (GMO Risk Assessment and Communication of Evidence)³ qui a pour but, entre autres, de tester différents types d'essais de nourrissage (à 90 jours, une année et deux ans) et des alternatives *in vitro* afin de déterminer s'ils conviennent à l'évaluation sanitaires des OGM et s'ils fournissent une information scientifique pertinente.

Les résultats de deux essais de nourrissage à 90 jours avec du maïs MON810 ont récemment été publiés Zeljenkova et al. et ont montré qu'une diète qui contient jusqu'à 33% de MON810 n'a aucun effet délétère sur les mâles et les femelles des rats concernés (Zeljenková et al 2014). Les conclusions de l'étude ont été fortement critiquées par l'ONG Testbiotech qui relève une évaluation imprécise des résultats et des doutes quant à l'intégrité scientifique du processus de publication scientifique. Après réanalyse des résultats, Testbiotech a mis en évidence des effets dose-dépendants et statistiquement significatifs du poids du pancréas et du taux de protéines sériques accompagnés d'une augmentation du taux de glucose dans le sang. La conclusion

principale de Testbiotech est que les auteurs de l'étude n'ont pas pu déterminer la dose sans effet toxique observable (NOEL, No Adverse Effect Level) pour le MON810 dans les conditions expérimentales utilisées (Testbiotech 2014a ; Testbiotech 2014b).

Les conclusions du projet GRACE sont attendues pour fin 2015. Il a cependant été fortement critiqué dès le début pour les liens étroits qu'unissent certains scientifiques du projet avec l'industrie des biotechnologies ou de l'AESA comme par exemple son coordinateur Joachim Schieman, ou encore Jeremy Sweet ou Glis Kleter⁴. Il y a donc danger que les résultats soient influencés par des intérêts biaisés ou que le projet GRACE tout entier soit articulé de telle manière à légitimer les standards fortement controversés de l'AESA. Pour une étude approfondie des conflits d'intérêts voir Then and Bauer-Pankus 2014a.

Des tests de toxicité chronique (à long terme) absents, mais nécessaires

Les études sub-chroniques sont trop courtes pour mettre en évidence des effets pouvant survenir à long terme

« Les tests subchroniques permettent de mettre en évidence des effets de toxicité à très court-terme et sont insuffisants pour évaluer la toxicité chronique des plantes et des aliments GM »

(toxicité chronique) comme des dysfonctionnements majeurs d'organes, le cancer ou des problèmes reproducteurs. Afin d'investiguer plus en détails la convergence des signes de toxicités montrés par certains travaux menés à 90 jours, la société civile et une partie de la communauté scientifique demande la mise en place de tests toxicologiques indépendants multigénérationnels à long

terme. Malheureusement, cette demande n'a jamais été retenue et les autorités ont continué de déclarer les aliments GM comme étant des équivalents substantiels aussi sains et nutritifs que les aliments non GM au mieux sur la base d'études toxicologiques à 90 jours réalisées par l'industrie et non publiées, au pire et dans la majorité des cas, sans qu'aucune étude toxicologique ne soit menée.

En 2012, Séralini et collègues publiait l'étude de toxicologie à long terme la plus complète jamais réalisée sur la toxicité à long terme du maïs herbicide tolérant NK603. Bien que non concluante sur la question de la relation entre OGM et cancer, une grande quantité de résultats reste valable. Les chercheurs se sont intéressés à la mortalité des rats et aux causes de cette mortalité d'un point de vue anatomique (anatomopathologie). Plus de 100 paramètres biochimiques (sang, urine, etc.) ont été étudiés ainsi qu'un grand nombre de coupes d'organes en microscopie.

Les résultats ont montré que le maïs transgénique NK603 et le Roundup causent des dommages similaires. Les femelles ont développé 3 à 5 fois plus

de tumeurs mammaires fatales⁵ que le groupe contrôle et les mâles ont souffert de dommages au foie, de problèmes digestifs et ont développé des tumeurs aux reins et à la peau. L'équipe a aussi montré « un effet seuil ». Ainsi, même des doses très faibles étaient associées à de sévères problèmes de santé. Cette dose (50ng/l) est inférieure à la dose limite considérée comme ne présentant aucun

danger et se retrouvant dans l'eau et les cultures. Très intéressant, les chercheurs constatent aussi que la surexpression du transgène, qui rend le NK603 tolérant au Roundup, pourrait perturber des voies métaboliques et favoriser les problèmes susmentionnés. L'étude retirée de publication du journal Food and Chemical Toxicology a été republiée dans le journal Environmental Sciences Europe⁶. Les conclusions restent donc valables.

Fin 2012, en France, le Haut Conseil des biotechnologies (HCB) et l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) invalidaient les conclusions de Séralini et collègues (2012). Cependant, ils affirmaient la nécessité d'études à long terme. Sur ce sujet, la conclusion de la méta-analyse effectuée dans le cadre du Pôle national de recherche 59⁷ rejoint l'avis de l'ANSES sur la nécessité de réaliser des études à long terme multigénérationnelles : « *While 90 day feeding studies have the potential to identify potential toxicological effects, low levels of unintended effects will not be recorded by that animal test. Adverse effects on reproduction cannot be identified either and require other studies such as multi-generation studies.* »⁸. Il est ici intéressant de mentionner au passage que le rapport final du PNR59 ne mentionne pas cette conclusion et affirme que les OGM ne présentent aucun risque pour la santé.

Les tests subchroniques permettent de mettre en évidence des effets de toxicité à très court-terme et sont insuffisants pour évaluer la toxicité chronique des plantes et des aliments GM. Les animaux et les humains sont pourtant exposés durant une partie importante de leur vie (voir leur vie entière) à ces produits. Des études de toxicité chronique et des tests de reproduction multigénérationnels s'avèrent donc nécessaires afin de détecter d'éventuels effets sur les dysfonctionnements métaboliques, hormonaux, neuronaux, reproducteurs et sur le développement de cancers potentiels dus à l'ingestion

de résidus de pesticides (herbicides ou protéine insecticide Bt) ou d'autres composés non connus pouvant apparaître suite à la transformation génétique.

Des résidus d'herbicides non évalués

Lors de l'évaluation des risques relatifs aux produits phytosanitaires ou des produits phytosanitaires contenant des micro-organismes les résidus de substance active doivent être évalués pour exclure une potentielle toxicité pour la santé humaine ou animale.

L'évaluation des substances actives chimiques est régulée en Suisse par l'Ordonnance sur les produits phytosanitaires (OPPh, RS 916.161). En ce qui concerne l'évaluation des résidus, les conditions que doivent remplir les dossiers de demande concernant l'inscription d'une substance chimique à l'annexe 1 de cette ordonnance correspondent à celles fixées à l'annexe, partie A au chiffre 6, du règlement européen no 544/2011. Pour les micro-organismes, elles correspondent à l'annexe partie B chiffre 5. Nous pouvons lire pour les substances actives : *Les informations fournies, jointes à celles données pour une ou plusieurs préparations contenant la substance active, doivent être suffisantes pour permettre une évaluation des risques pour l'homme provenant des résidus de la substance active, des métabolites pertinents et des produits de dégradation et de réaction sensibles présents dans les denrées alimentaires.*

Et pour les micro-organismes :

Les informations fournies, jointes à celles concernant une ou plusieurs préparations contenant le micro-organisme, doivent être suffisantes pour permettre une évaluation des risques pour l'homme découlant, directement ou indirectement, de la manutention et de l'utilisation de produits phytopharmaceutiques contenant le micro-organisme, ainsi que du risque pour l'homme lié aux traces de résidus ou aux contaminants subsistant dans les denrées alimentaires et l'eau.

La quantification des résidus de substances actives et leurs effets potentiels sur la santé doivent donc être évalués avant la mise sur le marché d'un produit phytosanitaire ou d'un produit phytosanitaire contenant des micro-organismes. Les tests réglementaires sont très stricts et très complets comprenant des études toxicologiques et du métabolisme détaillées⁹, une caractérisation et une quantification précise des résidus des substances actives ainsi que des études sur leurs effets sur la santé ou l'environnement.

En ce qui concerne les PGM herbicides tolérantes ou Bt une telle évaluation n'est pas nécessaire puisque leur évaluation

par les plantes. Il semblerait donc logique qu'une attention toute particulière soit dirigée vers les résidus qui pourraient se rencontrer en concentration importante dans les denrées alimentaires. Or, une fois de plus, l'évaluation est aveugle à cela. La plupart des tests toxicologiques se font avec des PGM qui n'ont pas été traités aux herbicides ou alors les dosages utilisés ne sont pas mentionnés.

Pourtant l'exposition aux résidus de pesticides au travers de la consommation de PGM est bien réelle, comme l'a démontré l'étude de Aris et collègues en 2011 qui a mis en évidence la présence d'herbicides à base de glyphosate ou de

« L'évaluation se fait avec des plantes transgéniques non traitées aux herbicides alors que les sojas transgéniques peuvent présenter des concentrations en glyphosate pouvant être bien supérieures aux normes légales fixées en Suisse »

des PGM ne doit pas se faire selon l'OPPh. Ceci malgré le fait que les toxines insecticides Bt transgéniques peuvent différer des toxines naturelles dans leur structure (voir chapitre 5), certaines pouvant même être complètement synthétiques comme dans le cas du maïs Smartstax, et se trouver en concentrations supérieures. En effet, les PGM produisent en continu une ou plusieurs des toxines Bt activées alors qu'en agriculture conventionnelle ou biologique l'utilisation des sporulations de bactéries Bt se fait de manière ponctuelle (et la protoxine bactérienne est utilisée et non la toxine activée).

En ce qui concerne les plantes herbicides tolérantes le mode de culture est aussi radicalement différent de celui des plantes conventionnelles puisqu'il implique l'utilisation de l'herbicide sur les cultures et l'accumulation de ce dernier

glufosinate et de protéines insecticides Cry1Ab et de leurs résidus dans le sang de femmes, dont certaines enceintes (Aris and Leblanc 2011). En 2014, une équipe de chercheurs a montré que les sojas transgéniques présentaient des concentrations en glyphosate ou en AMPA (produit de dégradation du glyphosate) pouvant être bien supérieures aux normes légales fixées en Suisse (0.05 mg/kg (SR 817.021.23)) qui étaient de 3.26mg/kg (3.26 ppm) en moyenne pour le glyphosate et de 5.74mg/kg en moyenne pour l'AMPA (Bøhn et al 2014). Dans une autre étude réalisée par Testbiotech, 7 des 11 échantillons prélevés en Argentine sur du soja transgénique avait des teneurs résiduelles en glyphosate plus grandes que 20mg/kg (Paganelli et al 2010). De plus, des herbicides comme le Roundup contiennent des adjuvants, comme le polyoxyéthylène amine (POEA), qui peuvent



Epandage de glyphosate par avion sur des cultures de sojas transgéniques. Photo: sutterstock

être plus toxiques que la molécule active (Mesnage et al 2013).

L'exposition constante à des résidus de pesticides peut, même à des concentrations inférieures à celles autorisées et retrouvées dans le soja transgénique herbicide tolérant (20 ppm), affecter le métabolisme hormonal (perturbateur endocrinien) (Gasnier et al 2009; Clair et al 2012) ou le développement embryonnaire (Paganelli et al 2010), influencer la division cellulaire ou le cancer (Thongprakaisang et al 2013). Le glyphosate est actif contre certaines bactéries et peut porter préjudice à la flore intestinale du bétail (Reuter et al 2007) ou de la volaille (Shehata et al 2013). Une récente étude de Krüger et collègue a montré des signes de toxicité pour des vaches danoises qui présentaient du glyphosate dans leur urine. Les vaches nourries avec des PGM présentent une concentration en glyphosate dans leur urine et une accumulation dans différents tissus et organes plus importante que celle nourrie sans OGM (Krüger et al 2014a). Cette même équipe a observé que le taux de malformation chez les porcelets est de 1 pour 260 si le fourrage administré à la truie contient 0.87-1.13 ppm de glyphosate dans les 40 premiers jours de la grossesse (Krüger et al 2014b), soit des concentra-

tions bien inférieures à celles retrouvées par Bøhn et al. ou Testbiotech. En 2014, a été republiée une étude de Séralini et collègues (Séralini et al 2014) qui montre des signes de toxicités et des risques accrus pour la santé des rats exposés à des concentrations basses de Roundup durant leur vie entière.

Conclusions sur l'analyse toxicologique

Les résultats d'études scientifiques indépendantes, révisées par les pairs (peer-reviewed) et publiées convergent et montrent des signes potentiels de toxicité à moyen terme sur la santé d'animaux de laboratoire nourris avec des OGM. Ces derniers incluent des effets toxiques et allergiques qui peuvent être causés par des changements métaboliques liés à la transformation génétique ou à des résidus de pesticides.

Très peu d'études existent pour quantifier ces résidus. Les travaux disponibles montrent que leurs concentrations peuvent être supérieures aux normes légales suisses et européennes. Les tests de toxicologie à 90 jours mis en œuvre ne testent pas les PGM traitées avec les herbicides correspondants. Ils ne sont donc pas à même de révéler leurs effets.

Les études toxicologiques réglementaires qui investiguent la toxicité à long terme des PGM sont absentes. Le consommateur est pourtant soumis à une exposition permanente et à long terme aux aliments GM et aux résidus de pesticides qu'ils contiennent.

Recommandations sur l'analyse toxicologique

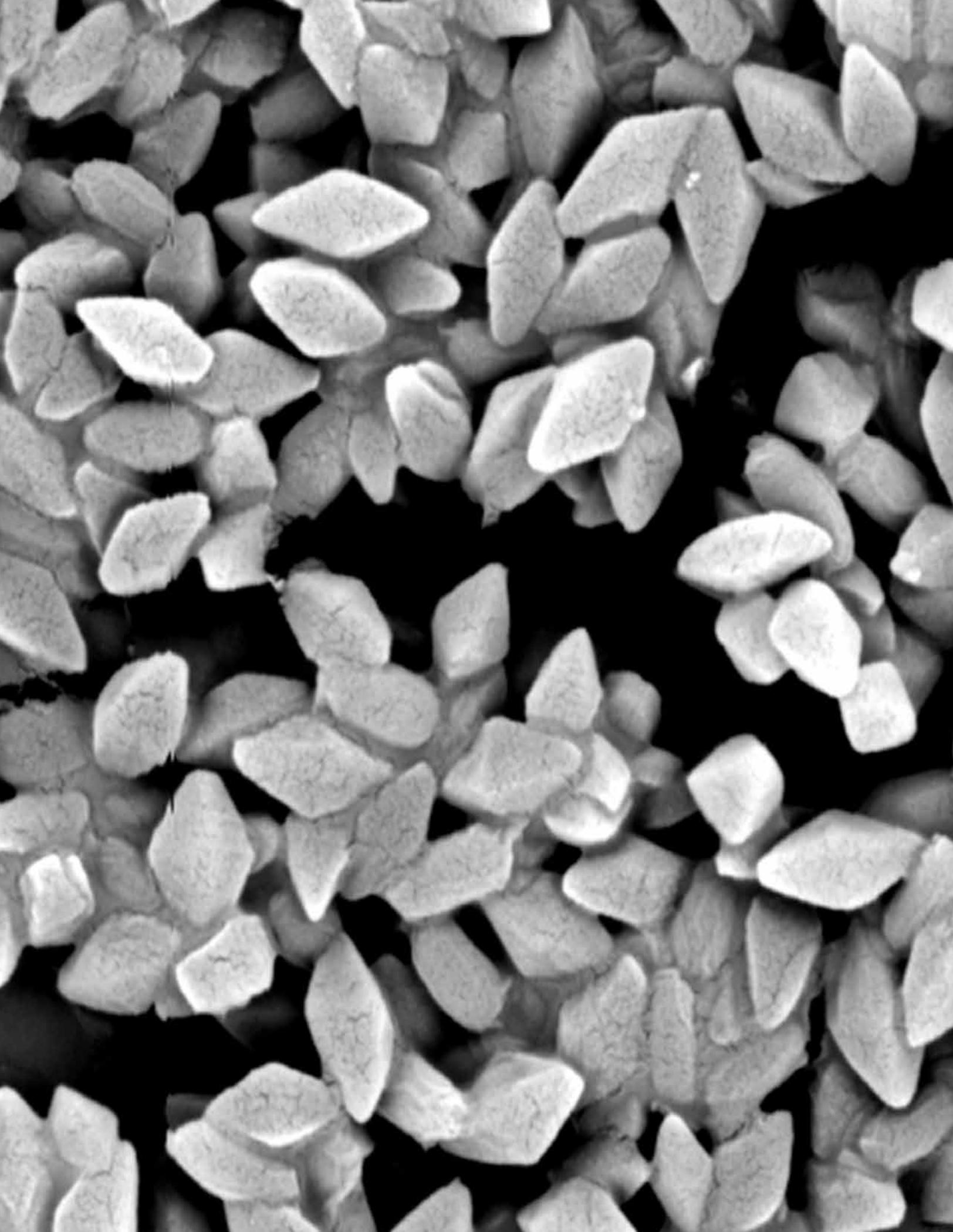
Les PGM herbicides tolérantes ou les PGM Bt ne doivent pas bénéficier du statut d'équivalent substantiel des plantes conventionnelles puisqu'elles sont des plantes pesticides.

Les PGM herbicides tolérantes autorisées à l'alimentation humaine et/ou comme fourrage en Suisse doivent faire l'objet d'études sérieuses et indépendantes pour déterminer la concentration en résidus d'herbicides contenus dans les différentes parties de la plante consommée.

Des tests de toxicité à long terme et multigénérationnels sur des animaux de laboratoire sont nécessaires. L'évaluation de la toxicité doit porter sur les PGM herbicides tolérantes cultivées en conditions réelles (traitées aux herbicides).

Des tests à vie entière sur des animaux de fermes selon les mêmes lignes directrices que ceux menés sur les animaux de laboratoires doivent être réalisés même si nous sommes en principe opposés aux expérimentations animales.

1. *Un test d'alimentarité test les doses utilisées en condition d'élevage normale alors qu'un test toxicologique test différentes doses afin de déceler un lien entre dose et effet*
2. www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/99.htm
3. <http://www.grace-fp7.eu/content/grace-brief>
4. http://corporateeurope.org/sites/default/files/publications/amflora_coi_report_2011.pdf
5. *Ne pas confondre tumeur et cancer*
6. <http://www.enveurope.com/content/26/1/14>
7. www.pnr59.ch
8. *Medical Issues Related to Genetically Modified Plants of Relevance to Switzerland, Karin Hoffmann-Sommergruber and Karoline Dorsch-Häsler, publication du PNR59*
9. *Entres autres des tests de toxicité à court terme (28 jours), subchroniques (90 jours) et à long terme et des tests multigénérationnels sur la reproduction des mammifères*



Insuffisances dans l'évaluation des protéines Bt.

Les protéines Bt, description.

De nombreuses plantes génétiquement modifiées (PGM) produisent un insecticide dérivé de protéines bactériennes du sol qui se rencontrent dans plusieurs environnements riches en insectes. La bactérie aérobie qui produit naturellement ces toxines se nomme le Bacille de Thuringe, ou *Bacillus thuringiensis*, dont les initiales sont «Bt».

«La» bactérie *Bacillus thuringiensis* représente en fait de très nombreuses souches bactériennes différentes, chacune pouvant produire plusieurs toxines insecticides, soit sous forme de cristaux attachés aux spores bactériennes (les delta-endotoxines), soit sous forme de protéines solubles dans l'eau, excrétées par les bactéries durant leur phase végétative (les Vip: Vegetative insecticidal proteins). Une même souche bactérienne peut donc produire une Vip durant sa phase végétative, puis un cristal contenant une à cinq toxines différentes, qui seront attachées à la spore. Lorsqu'un insecte ingère la spore, qui se trouve, par exemple, sur une feuille que mange l'insecte, les protéines insecticides Cry sont libérées dans le tractus digestif. Si l'insecte est sensible à ces toxines, il meurt, constituant un excellent milieu pour le développement de la bactérie. Les delta-endotoxines sont divisées en

deux groupes, les toxines Cry (crystalline) et Cyt (cytolytic) qui forment des pores dans la paroi de l'intestin de l'insecte en se fixant pour les premières sur des récepteurs membranaires ou, pour les deuxièmes, en interagissant directement avec les lipides membranaires.

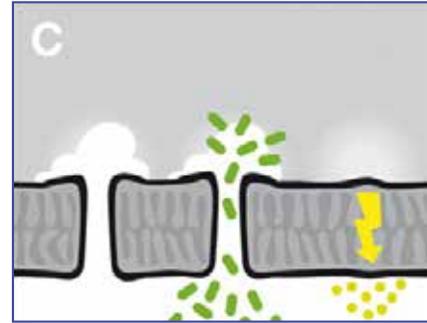
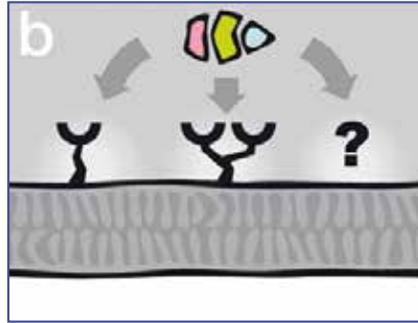
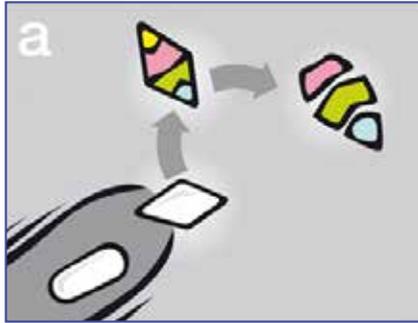
Il existe plus de six cent protéines Cry répertoriées et leur spectre d'activité, assez restreint pour une protéine donnée, est, dans son ensemble, très vaste¹. Autrefois, la

« Il existe plus de 600 protéines Cry répertoriées et leur spectre d'activité, assez restreint pour une protéine donnée, est, dans son ensemble, très vaste »

classification des protéines Cry était basée sur leur activité (CryI contre les papillons, CryIII contre les coléoptères, etc.). Actuellement, elle se base sur le degré d'identité de la séquence d'acides aminés. La liste commence à Cry1 Aa1, avec des chiffres arabes et non plus romains, pour finir, actuellement, à Cry72Aa1.

Le mode d'action de la plupart des protéines Cry est intéressant à considérer et est décrit dans (Székács and Darvas 2013). Leur action conduit, en plusieurs étapes, à

la lyse des cellules de l'épithélium intestinal. Les toxines Cry, sont des protéines de 70-140 kDa de masse moléculaire stabilisées par des ponts disulfures ce qui les rends difficiles à décomposer. Cette forme est nommée protoxine. Le cristal, ingéré par l'insecte, doit être solubilisé, ce qui est rendu possible par l'alcalinité élevée (voire très élevée dans le cas des larves de papillons) de l'intestin des insectes. Une fois solubilisée à pH 10-11, les protéases (trypsine, chymotrypsine, etc.) de l'intestin de l'insecte clivent cette protoxine en une toxine active de 55-65 kDa. Cette dernière sera résistante aux protéases et suffisamment petite pour franchir la membrane péritrophique, qui protège l'épithélium intestinal de l'insecte. Les toxines Cry sont de type lectine² et subissent un processus d'oligomérisation lorsqu'elles se fixent aux récepteurs lectine-spécifiques de la membrane cellulaire de l'épithélium intestinal. Ces récepteurs sont bien connus pour Cry1, moins bien ou pas du tout pour les autres classes de Cry. L'oligomère s'insère irréversiblement dans la membrane lipidique et ouvre des pores provoquant un gonflement osmotique par rupture de la balance ionique avec pour conséquence la lyse de la cellule. Les mouvements péristaltiques cessent et l'insecte ne mange plus et meurt d'anorexie et de septicémie.



Etape d'activation des protéines Cry et certains mécanismes qui contribuent à leur sélectivité.

- a La forme cristalline de la protoxine est produite par *B.thuringensis* et solubilisée dans l'intestin de l'insecte pour devenir active. Un pH basique et certaines enzymes sont nécessaires pour cette transformation. Nul besoin de ces étapes dans les plantes transgéniques qui produisent une toxine déjà activée.
- b La question du mode de fonctionnement des toxines n'est pas totalement élucidée et sujet à controverse. La question de la relation entre certains récepteurs intestinaux et la fixation des toxines est discutée; certains chercheurs questionnent même le rôle des récepteurs en général. Il est montré dans la figure que certains cofacteurs peuvent entrer en synergie avec les toxines Cry. Il n'est pas clair quel rôle jouent les facteurs de stress extérieur à ce stade. Certaines synergies ont été observées et plusieurs effets sur des organismes non cibles reportés, ce qui suggère que d'ultérieures recherches sont nécessaires.
- c Plusieurs modèles sont proposés pour la dernière étape de la réaction : des modèles existent avec et sans pores dans la membrane épithéliale et des modèles qui impliquent ou non des bactéries de l'intestin des insectes. Figure tirée de Then C. (2010) avec l'aimable autorisation des auteurs. Voir dans la publication pour plus d'explication et les sources.

La bonne spécificité de chaque protéine insecticide Bt (une toxine Cry1, active sur des papillons, ne tue que certains papillons et pas tous) est un élément particulièrement intéressant pour la lutte contre les insectes parasites des cultures. C'est pourquoi ces protéines ont été désignées sous le terme de « patrimoine de l'humanité » et qu'une attention particulière est portée pour éviter qu'un usage inadéquat n'entraîne l'apparition de résistances à leur égard. Cela entraînerait la perte de cet outil avec à la clé des pertes économiques considérables pour l'agriculture biologique par exemple, qui les utilise depuis 1938. Malgré cela, la culture de PGM Bt a conduit à l'apparition de résistance chez différents ravageurs importants (Tabashnik et al 2013) en seulement 20 ans d'utilisation. Ceci principalement car les PGM Bt cultivées jusqu'à présent ne produisent qu'une seule toxine Bt en continu ce qui exerce une forte pression de sélection sur les populations de ravageurs alors que les bio-insecticides sont composés de différentes toxines sous forme de cristaux et sont épandues de manière ponctuelle si besoin.

L'exposition de l'environnement et des organismes (de tous les ordres) aux protéines Bt est donc différente si l'on compare les sporulations pratiquées en agriculture biologique ou la culture de PGM. Par exemple la production de toxine Cry1Ab par les PGM peut varier de 147-456 g/ha, ce qui représente 18-56 traitements avec

le bio-insecticide Dipel au dosage réglementaire (1kg/ha) qui contient 4.8-60.2 mg/ha de toxine Cry1Ab bio-disponible. Le taux de production de toxine par les plantes Bt peut encore s'élever suite à la fertilisation ou à l'utilisation de variété à longue durée de maturation ou encore à l'utilisation de variété aux gènes empilés. De plus, les protoxines bactériennes sont rapidement dégradées par les UV, caractère qui n'existe plus dans le cas des PGM, puisque les protéines Bt sont intracellulaires ou excrétées dans le sol, à l'abri de la lumière. Il est donc important d'évaluer sur le long terme la toxicité de la protoxine activée telle que produite par les PGM afin de garantir la sécurité des organismes qui y sont exposés. Ici nous nous concentrerons principalement sur l'évaluation de la toxicité pour la consommation humaine qui souffre de nombreux travers.

L'évaluation toxicologique des protéines transgéniques Bt est faussée.

a) les toxines transgéniques Bt diffèrent des toxines naturelles

Les toxines Bt produites par les PGM présentent une structure et un mode d'action très différent de celles naturelles (Szekács and Darvas 2013). Alors que le principe actif des bio-insecticides Bt est composé de protoxines bactériennes stabilisées sous forme cristallines qui nécessite une activation enzymatique, les PGM Bt expriment une forme tronquée de la protoxine

appelée toxine préactivée. Par exemple, les plants de maïs de la variété MON810 produisent une forme préactivée de la protéine Cry1Ab d'une masse moléculaire d'environ 91 kDa qui est une forme tronquée de la protoxine bactérienne. Celle-ci subira une activation au travers d'un clivage enzymatique dans l'intestin de l'insecte pour se transformer en une forme active de 63-65 kDa semblable à la forme bactérienne. En ce qui concerne le maïs Bt 176 homologué en Suisse, il y a 40% de différence structurelle entre la protoxine Bt bactérienne et la toxine préactivée (Séralini et al 2011). Il existe aussi des transgènes codant pour des protéines Bt synthétiques n'ayant aucun équivalent naturel comme par exemple la protéine CryA.105 du maïs Smartstax. De plus, les toxines préactivées peuvent subir des transformations post-traductionnelles spécifiques à la plante (glycosylation par exemple).

Ceci a des conséquences importantes pour l'homologation des variétés GM Bt. Alors que la protoxine bactérienne, principe actif des bio-insecticides, a subi la batterie de tests toxicologiques permettant l'homologation d'un produit phytosanitaire, sa forme tronquée, principe actif des variétés GM Bt, n'a pas suivi ce processus³. Premièrement, les tests de toxicité aigus ne sont pas réalisés avec la toxine préactivée telle qu'exprimée par la plante, mais avec la protoxine bactérienne purifiée ou sa forme activée à l'aide d'une enzyme (trypsine par exemple). La mise en évidence de la potentielle bioactivité des fragments plus courts des toxines

Bt transgéniques préactivées sera négligée par les tests utilisant la protéine bactérienne purifiée. Ceux-ci ont déjà été mis en évidence *in silico* dans le maïs MON810 (Rosati, et al., 2008) suite à l'existence de fragments RNA qui pourraient conduire à la production de différentes protéines non connues. Deuxièmement, aucune évaluation toxicologique sub-chronique ou à long terme (vie entière) qui correspond à celle devant être fournie pour l'homologation d'un produit phytosanitaire⁴ n'est exigée par les autorités compétentes.

Pourquoi donc cette exception alors que les toxines Bt modifiées ou synthétiques pourraient montrer une toxicité bien supérieure aux protéines naturelles? Même un petit changement dans la structure peut causer un grand changement dans la toxicité (Pigott and Ellar 2007; Pardo-Lopez et al 2009).

En conclusion, il est scientifiquement non justifié d'affirmer la sécurité à long terme des formes préactivées des protéines transgéniques Bt alors que l'évaluation porte sur la protoxine bactérienne et ne comporte que des tests de toxicité aigus (à court terme).

b) Confusion entre propriétés physiques et biologiques

La protéine purifiée est fréquemment déclarée par les pétitionnaires comme possédant les mêmes propriétés physiques que la protéine produite par la PGM (parce que présentant sensiblement la même taille). Or, ce ne sont pas les propriétés physiques qui nous intéressent lors de l'évaluation toxicologique, mais surtout

les propriétés biologiques. L'équivalence des propriétés biologiques entre les deux types de protéines Bt n'est jamais prouvée dans les dossiers. L'affirmation de l'équivalence est donc purement subjective et non étayée par des données.

Il faut s'assurer de l'équivalence des propriétés biologiques et non pas physiques. Ceci requiert des tests adaptés qui doivent être mis en œuvre par les pétitionnaires.

c) Quantification des protéines Bt hasardeuse

La quantification des protéines Bt produite par la plante (y compris par le pollen) est un élément central de la procédure d'évaluation des risques pour l'environnement et pour la santé puisqu'il est question de définir le degré d'exposition des organismes ou des écosystèmes aux toxines Bt transgéniques.

Malgré l'importance de cette question, il n'existe aucun protocole de quantification des protéines Bt qui soit standardisé et publié (Székács et al 2012). Les systèmes de quantification immunologique (ELISA) commerciaux utilisant des anticorps contre la protoxine bactérienne sont utilisés pour quantifier la toxine transgénique préactivée. Or, les anticorps utilisés ont une affinité spécifique à la protoxine bactérienne et une affinité inférieure à la forme tronquée qui présente des épitopes antigéniques altérés. Ceci est logique puisque l'affinité entre un anticorps et un antigène est structurale. Les méthodes de quantification qui les utilisent sous-évaluent de manière constante la concentration de la forme préactivée synthétisée par les PGM. Il est donc incorrect

d'un point de vue analytique d'appliquer un système ELISA dessiné pour la protoxine pour la quantification du niveau de toxines préactivées produite par la plante (Székács and Darvas 2013).

Ceci a pour conséquence que les résultats produits par les pétitionnaires (ou reportés dans la littérature) qui utilisent des systèmes de quantifications immunologiques basés sur la protoxine bactérienne pour quantifier la toxine transgénique sont faux et doivent subir une correction vers le haut. Pour le MON810, cette correction a été calculée (Székács et al 2010).

Un des prérequis pourtant nécessaire aux études de risques serait d'avoir des données suffisantes sur l'expression des nouvelles protéines dans les PGM. Les valeurs indiquées dans le rapport d'évaluation de l'OSAV⁵ concernant le Bt11 (0.005% dans les grains et 0.03% dans les feuilles) ne constitue pas, selon nous, une base solide pour l'évaluation.

Des inquiétudes au sujet de l'expression non uniforme du transgène ou de la variation inter plantes ont aussi déjà été formulées (Nguyen and Jehle 2007; Then and Lorch 2008). La production de protéine Bt peut varier en fonction de la qualité du sol, de l'application de fertilisant, de la photosynthèse, du climat, de facteurs génétiques et épigénétiques, du stade de développement de la plante et même de l'application de pesticides. En outre, l'utilisation de variétés à longue durée de maturation ou de variétés à gènes Bt empilés peut encore augmenter la production de toxine Bt (Székács and Darvas 2013). Par exemple, une récente étude de Testbiotech montre que la concentration en protéine Bt du maïs 1507⁶ peut varier d'un facteur 10 entre les sites d'essais, les années de test ou lors de l'application d'herbicide (Then and Bauer-Panskus 2014b). L'étude montre aussi que le pétitionnaire dont il est question n'utilise aucune méthode cohérente pour acquérir les données ou les évaluer et que les données manquent pour la quantification

« La quantification des protéines Bt produite par la plante est centrale puisqu'il est question de définir le degré d'exposition des organismes ; or il n'existe aucun protocole de quantification des protéines Bt qui soit standardisé et publié »





des protéines Bt produites par les racines et pouvant se retrouver dans le sol.

d) Effets synergiques non testés

Dans de nombreux cas, les PGM peuvent présenter l'empilement de plusieurs caractères (stacked events) visant la production de différentes toxines Bt dans la même plante ou la production de toxines Bt combinée à une tolérance à un herbicide ou plusieurs. Les combinaisons entre protéines Bt et herbicides n'existent pas dans la nature et n'ont jamais été testées pour de possibles effets synergiques pouvant résulter en une augmentation de la toxicité (Then 2010). Ces effets pour-

bactérienne purifiée à différentes doses, mais ne permettent pas de tester les éventuelles interactions plante-toxine. La plante contient en effet des composés difficilement digestibles (lignine, cellulose), toxiques et/ou anti-nutritifs. Des tests utilisant la protéine purifiée dans un régime optimisé et artificiel négligeront de tels effets.

Les protéines Bt n'affectent pas seulement les insectes

L'hypothèse selon laquelle les protéines Bt transgéniques exercent un effet uniquement sur les insectes cibles a laissé supposer à tort qu'elles ne posaient aucun

protéine Cry1Ab en montrant son impact létal sur un organisme non cible (la coccinelle, *Adalia bipunctata*) (Schmidt et al 2009; Hilbeck et al 2012). Ces résultats, bien que critiqués (Romeis et al 2014), avaient conduit au moratoire allemand sur la culture du MON810 et laisse percevoir certaines lacunes scientifiques relatives à la connaissance du mode d'action des protéines Bt.

Elles peuvent aussi présenter des effets négatifs non attendus sur la santé des humains ou des animaux qui mangent les variétés GM Bt. Il a été montré que les toxines Bt peuvent présenter une toxicité pour le sang des souris en causant la rupture des cellules sanguines (Mezzomo B, 2013). D'autres études ont montré des signes de toxicité sur le foie, les reins, la rate, le pancréas et l'intestin; des dommages aux organes reproducteurs mâles; des altérations des paramètres biochimiques sanguins; des dérèglements immunitaires et du système digestif (voir annexe 1).

« Le mécanisme d'action des protéines Bt est encore mal connu et est même matière à un débat controversé; les facteurs qui influencent leur toxicité et leur sélectivité sont mal compris »

raient ne pas être dus uniquement à l'interaction des toxines Bt entre elles ou avec des résidus de pesticides, mais aussi à leur interaction avec d'autres composés de la plante produits lors de stress abiotiques par exemple.

Il est aussi avancé que l'ingestion continue du cocktail toxines Bt + résidus d'herbicides pourrait conduire à un changement de la flore intestinale et causer d'important dommage à la santé humaine et animale.

Comme le mentionne l'Office fédéral de l'agriculture au sujet des effets synergiques des résidus pesticides⁷, les connaissances scientifiques servant à l'appréciation des effets méritent d'être améliorés. En ce qui concerne les effets synergiques des protéines Bt avec d'autres résidus de pesticides rien n'est connu et rien n'est testé dans le cadre des évaluations.

Les tests effectués avec la protéine purifiée permettent de tester l'effet de la toxine

risque pour la santé humaine. Il est par exemple affirmé que les protéines transgéniques Bt n'affectent que les groupes d'insectes cibles et sont inoffensives pour les mammifères⁸.

Cependant, le mécanisme d'action des protéines Bt est encore mal connu et est même matière à un débat controversé (Pigott and Ellar 2007). Les facteurs qui influencent la toxicité et la sélectivité des protéines Bt sont mal compris (Then 2010). Par exemple, la stricte sélectivité des protéines Bt n'a pas été démontrée de manière empirique, mais est supposée et déduite de son mode d'action: l'activation des toxines serait rendue possible par des récepteurs spécifiques présents seulement dans des groupes d'espèces d'insectes cibles. Par contre, la non sélectivité ou l'effet sur des organismes non cibles à elle été démontrée. En 2012, une chercheuse de l'ETHZ a confirmé les résultats obtenus en 2009 par des chercheurs allemands qui avaient rapporté la non sélectivité de la

Ces signes doivent être considérés avec d'autant plus de prudence que les protéines Bt peuvent résister à la digestion chez la vache (Paul et al 2010) ou le cochon (Chowdhury et al 2003) qui de ce fait peuvent exposer leur organisme à la toxine. La présence de protéines insecticides Cry1Ab a aussi été mise en évidence dans le sang de femmes canadiennes, dont certaines enceintes (Aris and Leblanc 2011). Une étude simulant la digestion humaine a montré que la protéine Cry1Ab est résistante à la digestion dans des conditions proches de la physiologie et conserve son immunogénicité (Guimaraes et al 2010). Les autres toxines Bt n'ont pas été testées à notre connaissance.

Etude de toxicité aiguë de la protéine cry1-f sur les organismes non-ciblés

Les effets toxicologiques des protéines Bt sont étudiés en laboratoire sur des organismes non cibles au travers de tests standardisés qui représentent un régime test. Ces études sont des études de toxicité

aigüe réalisée sur une courte période et sont aussi utilisées pour l'évaluation des pesticides. Les paramètres étudiés sont la survie et la mortalité (NOEC, LC50) ou des signes de toxicité. Des paramètres sub-léthaux ne sont généralement pas mesurés (inhibition de la croissance, poids, descendance et effets populationnels, etc.).

D'une manière générale, il est admis que les toxines Bt ne constituent pas des poisons violents. Il n'est donc pas attendu qu'elles présentent une toxicité aigüe. L'exposition des organismes (humain y compris) à ces toxines survient sur le long terme. En toute logique, il conviendrait donc d'évaluer leur possible toxicité à moyen/long terme (sub-chronique ou chronique). Or les tests pratiqués (toxicité aigüe) ne sont d'aucune utilité pour cela quand bien même il est garanti par le pétitionnaire et le régulateur une sécurité à long terme.

Des expériences sur le cycle de vie entier d'un organisme seraient plus à même de détecter les effets sur le fitness de l'organisme pouvant intervenir durant toute la vie. Par exemple, alors qu'aucun effet délétère de la toxine Cry1Ab sur *Daphnia magna*⁹ lors d'un test à 48 heures n'a pu être mis en évidence (Mendelsohn et al 2003), des effets sub-léthaux ont été détectés lors d'un test sur l'ensemble de son cycle de vie (Bøhn et al 2008; Bøhn et al 2010).

Voici une série de tests pratiqués sur des organismes non cibles. Les résultats de ces tests sont utilisés pour garantir la sécurité des protéines transgéniques Bt. Une de leur limite importante est la voie d'exposition de l'organisme cible. Aussi absurde que cela puisse paraître, il n'est pas sûr que l'organisme testé soit exposé aux protéines Bt qu'il est sensé ingérer dans les tests pratiqués.

Chrysoperla plorabunda

Ce test a été fréquemment pratiqué. Il n'est aujourd'hui en théorie plus utilisé car il a été reconnu que le protocole est faux. L'exposition à la protéine Bt n'a pas lieu via l'ingestion. Dans le test, la toxine purifiée est mélangée avec des œufs de

papillons. La toxine est donc appliquée à l'extérieur des œufs. Or, le Chrysope perce la peau des proies ou la membrane des œufs, injecte des enzymes qui liquéfient le contenu et ensuite aspire sans consommer la membrane.

Apis mellifera

L'exposition via le mode de consommation n'est pas claire. La protéine purifiée est dispensée dans une solution sucrée. Le degré de consommation de la solution par les larves n'est pas connu. En effet, ces dernières sont nourries par les ouvrières qui pré-digèrent la nourriture. La durée d'exposition n'est pas mentionnée.

Eisenia foetida

L'exposition n'est pas prouvée dans la méthode: il doit encore être démontré si les vers ingèrent les protéines Bt dans le test. Ces dernières sont contenues dans de la terre. Or *E. foetida* est une espèce édaphique qui ne se nourrit pas de sol, mais qui ingère des débris organiques concentrés. Aucune donnée sur le temps d'exposition n'est donnée, mais elle est probablement très courte, or les vers sont des organismes qui vivent longtemps (années). Ce test est de peu de pertinence écologique. Ce vers est un vers de compost et ne se retrouve pas dans les agrosystèmes.

Daphnia magna

Ici aussi aucune donnée sur la durée d'exposition et la voie d'exposition doit être prouvée. Il est donné du pollen de maïs transgénique dont le diamètre se situe autour de 70 micromètres. Or l'organisme en question ne mange que des bactéries, levures, microalgues, détritiques, etc. dont la taille se situe entre 1-5 micromètres de diamètre. Le reste est excrété via l'abdomen sans être digéré.

Conclusions sur l'évaluation des protéines Bt

Connaître le fonctionnement de l'objet à évaluer est un impératif de base pour mettre en place des protocoles d'expériences permettant d'évaluer l'exposition aux protéines insecticides. Actuellement, le

mode de fonctionnement des protéines Bt n'est pas bien compris. Il semblerait que leur spectre d'action soit plus vaste qu'attendu. Les études sur les plantes Bt montrent que les protéines Bt transgéniques ne sont pas spécifiques à un groupe étroit d'insectes, mais peuvent affecter un spectre plus large d'organismes. Ces dernières peuvent résister à la digestion et semblent pouvoir causer des effets toxiques dans différents organes ou déclencher des réactions allergiques et/ou de sensibilisation à d'autres substances alimentaires.

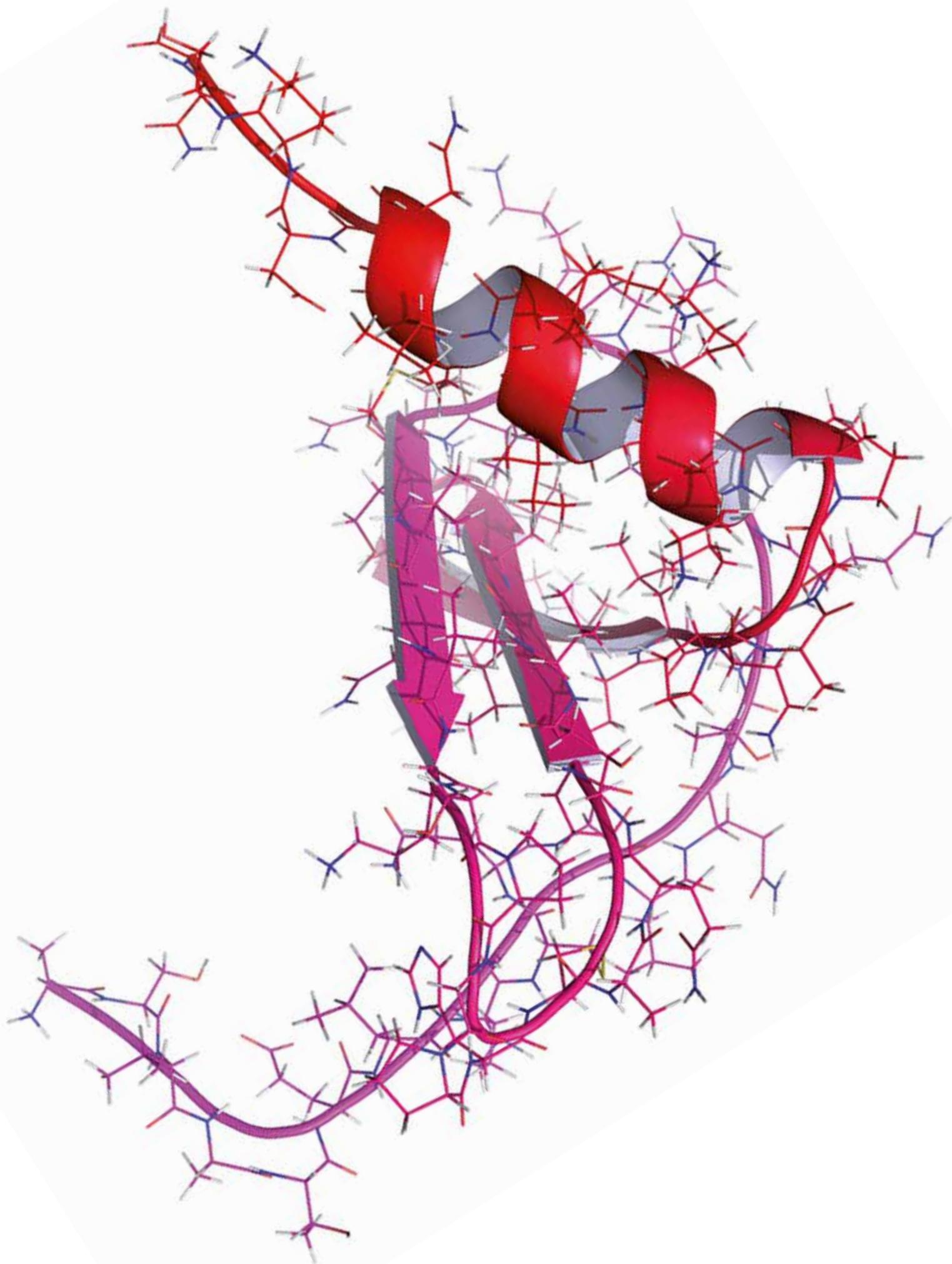
La quantification des protéines Bt souffre de l'absence de protocoles de quantifications standardisés et publiés. Il est dès lors difficile de connaître l'exposition à ces toxines et donc d'évaluer correctement le risque.

L'évaluation porte sur le faux objet, à savoir la protoxine bactérienne purifiée et non la toxine Bt transgénique préactivée telle que produite par la plante.

Bien qu'il y ait un consensus pour affirmer que les toxines Bt ne sont pas des poisons violents, la toxicité aigüe est la seule à être testée. La potentielle toxicité à long terme n'est pas connue et n'a jamais fait l'objet d'investigation. C'est pourtant elle qui concerne le consommateur qui est exposé sur le long terme.

Les effets synergiques entre résidus d'herbicides et protéines Bt ne sont pas testés.

1. *Outre les insectes, certaines protéines Bt sont actives sur certains acariens, nématodes ou protozoaires, tandis que les parasporines, catégories de protéines Cry, peuvent tuer des cellules animales cancéreuses.*
2. *Les lectines sont des protéines qui se lient spécifiquement et de façon réversible à certains glucides. Elles interviennent dans divers processus biologiques, au niveau de la reconnaissance entre les cellules.*
3. *Chez les pesticides, même une mineure modification du principe actif conduit à une nouvelle évaluation pour l'homologation.*
4. *Pour les tests demandés voir l'Ordonnance sur la mise en circulation des produits phytosanitaires (916.161).*
5. *Document du 14 octobre 1998, <http://www.blw.admin.ch/themen/04678/04817/04833/04840/index.html?lang=fr>*
6. *Autorisé en Suisse à la consommation animale et à la consommation humaine en dessous de 0.5% en mars 2014*
7. *<http://www.blw.admin.ch/themen/00011/00075/00320/index.html?lang=fr>*
8. *GMO Compass. Environmental safety: insects, spiders, and other animals. 2006. Disponible ici: http://www.gmo-compass.org/eng/safety/environmental_safety/169.effects_gm_plants_insects_spiders_animals.html.*
8. *Le crustacée aquatique *Daphnia magna* a un temps de génération de deux semaines et est utilisé de manière courante en toxicologie et écotoxicologie principalement pour des tests de toxicité aigüe (48 heures).*



Insuffisances dans l'évaluation allergologique.

Le processus d'évaluation utilisé par les autorités en Europe et en Suisse est basé sur un système proposé en 2001 par la FAO, les Nations Unies et l'OMC. Comme le mentionne la FAO et l'OMC ouvertement, ce système a été développé par deux groupes financés par l'industrie agrochimique précédemment cité, l'ILSI et l'International Food Biotechnology Council (IFBC)¹.

Le processus commence avec une comparaison de la protéine transgénique avec des protéines allergènes connues. En fonction du résultat, des recherches ultérieures peuvent être menées qui incluent :

- > un test pour voir si le sérum sanguin d'individus sensibles réagit avec la protéine à tester
- > un test de digestion in vitro
- > un test de nourrissage sur des animaux²

Méthodes bio-informatiques (homologie de séquence d'acides-aminés)

Il est fait référence³ à une comparaison des séquences linéaires de la protéine d'intérêt (celles codées par le transgène) avec des séquences d'allergènes connues stockées dans des bases de données. A l'aide de programmes informatiques, on examine s'il existe un certain degré d'analogie entre la structure primaire de la protéine d'intérêt et celles d'allergènes. Si une similitude de structure est trouvée, il peut être demandé des compléments d'analyse. Dans les

dossiers d'évaluation, il est toujours mentionné un résultat négatif, mais quelle est sa signification ? En réalité à peu près nulle pour les raisons qui suivent. Le sujet étant vaste, nous ne faisons qu'effleurer le dossier.

- a. Ce qui est testé est la structure primaire (la suite des acides aminés) de la protéine telle que codée par le transgène. Or, une fois synthétisées, les protéines peuvent être modifiées (et le sont le plus souvent), soit par modification des acides aminés, soit par greffe de résidus sucrés, soit par adjonction de groupements lipidiques, etc.
- b. Lors de la digestion, les protéines sont en principe dénaturées, c'est-à-dire en quelque sorte déroulées et coupées par les sucs digestifs de l'estomac et de l'intestin. A cette occasion, les fragments peuvent s'agglomérer ou subir diverses modifications, qui peuvent créer de nouveaux épitopes (la petite partie de l'antigène qui se lie à l'anticorps), sans liens avec la séquence protéique initiale.
- c. Les bases de données (il en existe plusieurs, qui ne sont d'ailleurs pas équivalentes), ne sont évidemment pas complètes. Il existe de nombreuses bases de données de contenu très inégal où même des allergènes

connus peuvent ne pas y figurer. Comment, dès lors, savoir quelle proportion des allergènes possibles elles contiennent ?

- d. La connaissance actuelle de la structure primaire (enchaînement des acides aminés) des allergènes alimentaires ne permet pas de dégager des caractéristiques communes d'allergénicité⁴. Il n'est actuellement pas possible de prédire les épitopes discontinus à partir des séquences linéaires, même s'il existe des modèles qui tentent de le faire. Les protéines qui ne sont pas ou pas totalement dégradées dans le tractus digestif peuvent atteindre le système immunitaire dans leur forme tridimensionnelle.
- e. L'évaluation d'une homologie de séquence d'acides aminés n'est pas une science exacte, même si elle fait appel à l'informatique et aux mathématiques. Différents algorithmes peuvent être utilisés, qui ne donneront pas les mêmes résultats. Il est tout à fait possible, pour un pétitionnaire non satisfait des résultats obtenus avec un algorithme, de refaire le calcul avec un autre, et de ne publier que celui qui convient. Dans son opinion scientifique sur le sujet, l'AESA précise (p.99) (EFSA 2010) : « *Il devrait, cependant, être souligné que tous les différents*

algorithmes disponibles sont conçus pour rechercher des caractéristiques (présümées) d'allergénicité inhérentes à la structure/séquence de la protéine, alors que les facteurs extérieurs comme l'exposition ou les modifications post-traductionnelles (à l'exception de la recherche des sites potentiels de glycosylation) ne sont pas pris en compte. Ces algorithmes sont par conséquent généralement bien adaptés à la prédiction de réactions croisées **mais actuellement pas pour l'identification de risque de sensibilisation de novo**.

Au total, la connaissance de la séquence primaire théorique d'une protéine ne permet pas, avec les connaissances actuelles, de prédire son allergénicité. Nous ne citerons ici que des voix d'experts de l'Agence européenne de sécurité alimentaire (AESA) :

« Ne connaissant pas encore les mécanismes qui transforment une glycoprotéine a priori banale en un allergène puissant (Aas 1978), il convient d'étudier de manière approfondie l'impact des (bio)technologies modernes sur l'apparition de néo-allergènes ou la création de nouveaux épitopes d'allergénicité accrue » (Wal 1997).

« L'allergénicité des aliments GM a de forte probabilité de ne pas être détectée par le système d'évaluation actuel. »

Ou de l'AFSSA (rapport précédemment cité) : « Tous les aliments contenant des protéines peuvent potentiellement déclencher des réactions allergiques. Il n'est pas exclu que l'allergénicité des protéines introduites volontairement dans une PGM soit mise en évidence par l'existence de réactions chez un certain nombre de consommateurs après la mise sur le marché de cette PGM. Ceci est d'autant plus vrai qu'actuellement, les protéines codées par les gènes qui ont

été transférés peuvent provenir de micro-organismes dont le potentiel allergène est mal connu, ou d'organismes n'ayant jamais été intégrés au régime alimentaire de l'homme » (p. 31).

A comparer avec les conclusions de Monsanto :

« Prises ensembles, ces données mènent à la conclusion qu'il est improbable que la protéine Cry1Ab ait un quelconque potentiel allergénique et que le MON810 est aussi sain qu'un maïs conventionnel quant à son risque allergénique ».

Certaines études sur les aliments GM confirment que la méthode bio-informatique est inadéquate pour la détection de nouveaux allergènes. Dans une étude toxicologique non obligatoire, des souris ont été nourries avec des haricots qui produisent naturellement une toxine insecticide et des pois modifiés génétiquement pour produire cette toxine. Il a été constaté une réaction allergique uniquement chez les souris nourries avec le pois transgénique et non le haricot. Il a été montré que l'expression par le pois de la toxine du haricot conduisait à une toxine dont la structure était modifiée (Prescott et al 2005).

Comme la protéine insecticide du pois naturelle n'est pas un allergène connu, la protéine insecticide transgénique n'aurait pas été mise en évidence par le système de contrôle. L'allergénicité des aliments GM a de forte probabilité de ne pas être détectée par le système d'évaluation actuel.

Le test de digestion in vitro

Le test de digestion in vitro⁵ (test de digestion à la pepsine) requis dans le cadre de l'évaluation souffre de nombreux travers. Dans les dossiers d'évaluation, il est conclu à la bonne digestibilité de la protéine Bt dans des conditions proches de celles rencontrées dans l'estomac⁶. Cependant, cette conclusion ne peut être déduite des tests et des résultats fournis par les pétitionnaires pour les raisons évoquées ci-dessous :

- > Le test est pratiqué « in vitro », c'est-à-dire en tube à essai. Or, le mucus gastrique, qui protège l'estomac de ses propres sucs digestifs, contient des phospholipides, qui protègent contre l'action de la pepsine (Moreno et al 2005). De plus, dans ces conditions, le suc gastrique simulé est stable, alors que lors de la digestion, il évolue dans sa composition de manière très importante ;
- > On introduit une protéine purifiée, alors que dans les conditions physiologiques, la protéine est dans une matrice alimentaire complexe et variable. Notamment, l'existence d'émulsions modifie considérablement la dynamique de dégradation protéique, mais aussi d'autres facteurs (Kaur et al 2010) ;
- > Le test s'effectue avec une protéine recombinante exprimée et isolée depuis *E.coli*. La protéine, telle que produite par la PGM, peut subir des modifications post-traductionnelles (glycosylations notamment) qui conduiraient à l'expression de plusieurs isoformes. La structure, la conformation et la stabilité de la protéine recombinante exprimée et isolée de *E.coli* seraient alors très différentes de celles exprimées dans les plantes transgénique ;
- > Seule la protéine d'intérêt est testée et non l'aliment tel qu'il sera consommé. Or, l'allergénicité de la plante entière peut être affectée par les produits de

l'insertion d'un ou plusieurs transgènes, soit du fait des modifications due à l'insertion elle-même, soit du fait d'effets pléiotropiques (multiples effets liés à un seul gène) ;

- > Le liquide gastrique simulé est à pH 1,2, c'est-à-dire très acide, beaucoup plus acide que ne l'est le suc gastrique lors de la digestion. De même, le rapport pepsine/protéines est très élevé dans le test tel que pratiqué. Dans son opinion scientifique, l'AESA précise⁷ : «*De tels rapports doivent être considérés comme étant très en excès par rapport à ce qu'on a de chances de trouver dans un estomac. [...] on a approximativement une unité pepsine pour trois milligrammes de protéines consommées. Ceci est à comparer avec environ une unité pepsine par microgramme de protéine utilisée dans le test de résistance à la pepsine*» (donc 3000 fois la dose de pepsine et en milieu hyper acide !)

Guimaraes et al. (2010) ont montré que la protéine Cry1 Ab était bien totalement et rapidement dégradée dans les conditions édictées par Astwood et utilisée par Monsanto, à pH 1,2 et fort rapport pepsine/protéine, mais «*elle est seulement légèrement dégradée à pH 2 et conserve son immunoréactivité. De plus, la stabilité de Cry1Ab a été démontrée dans un test de digestibilité plus physiologique et plus pertinent (pH 2,5, rapport pepsine/protéine de 1:20 (poids/poids) avec phosphatidylcholine*».

D'autres critiques sont clairement exprimées par des experts de l'AESA. En particulier, il est souligné qu'il existe dans la population, des digesteurs rapides et des digesteurs lents, que l'acidité gastrique est affectée par la prise d'alcool, que les enfants en bas âge n'ont pas une maturité digestive qui les rende comparables aux adultes, que beaucoup de gens prennent des médicaments anti-acides pour des ulcères ou des «*aigreurs d'estomac*», etc. A titre de comparaison, si on plaçait

«A titre de comparaison, si on plaçait le vibron du choléra dans le liquide gastrique simulé pour l'évaluation, il serait tué quasi instantanément et la conclusion serait qu'il est impossible d'attraper le choléra»

le vibron du choléra dans le liquide gastrique simulé d'Astwood et collègues, il serait tué quasi instantanément et la conclusion serait qu'il est impossible d'attraper le choléra, conclusion que nous laissons à l'appréciation du lecteur, mais qu'en toute logique, l'autorité en charge devrait valider.

Comme le montraient déjà en 2003 Chowdhury et son équipe, les protéines Bt du maïs Bt11 ne sont pas totalement dégradées dans le tractus gastro-intestinal de cochon nourris avec du maïs transgénique (Chowdhury et al 2003).

Réactions immunitaires des animaux

Il est affirmé dans certains dossiers d'évaluation fournis par les autorités⁹, qu'il n'existe pas de publications scientifiques qui établissent un lien entre toxine Bt et réaction allergique chez les animaux. Ceci n'est pas le cas. Par exemple voir (Sagstad et al 2007) pour les effets sur les poissons, (Finamore et al 2008) sur les souris et (Kroghsbo et al 2008) sur les rats.

Le principal problème est que le système immunitaire des animaux et des êtres humains est différent. Il est donc difficile de prédire une allergie humaine depuis des réponses allergiques animales.

Sensibilisation par voies respiratoires

Les évaluations se focalisent sur les sensibilisations par voie digestive. Or les voies orales sont tolérogènes. Les allergies elles peuvent surtout se produire par voie respiratoire (poussières d'OGM lors des récoltes et manipulations ultérieures) et/ou par voie cutanée.

Conclusions sur l'évaluation allergologique

Sur la méthode bio-informatique

Un résultat négatif dans l'obtention d'homologie ne permet pas de conclure à une indication d'absence d'allergénicité ; c'est pourtant ce qui est déclaré⁹.

Sur le test de digestion in vitro

Les résultats du test de digestion permettent de déclarer la non allergénicité des protéines Bt. Cependant, les conditions du test sont très éloignées des conditions réelles. Au vu de ce qui précède, les affirmations rencontrées dans les dossiers d'autorisation du type «*Sowohl Cry1Ab ..., anfällig für proteolytische Degradation unter magenähnlichen Bedingungen ...*»¹⁰ sont incorrectes car, comme vu plus haut, le test ne correspond pas aux conditions de digestion stomacales.

Sur les réactions immunitaires des animaux

Les réactions immunitaires d'animaux aux protéines Bt ont été démontrées. Les évaluations ne tiennent pas compte de ces résultats (voir dossiers d'évaluations précités).

Sur les sensibilisations par voies respiratoires

Cet aspect n'est pas pris en compte lors de l'évaluation.

Recommandations sur l'évaluation allergologique

Sur le test de digestion in vitro

Le test de digestion devrait être réalisé avec la protéine telle qu'exprimée par la PGM dans une matrice alimentaire et non pas avec une protéine purifiée dans un milieu aqueux. La digestion doit se faire dans des conditions plus physiologiques que ce qui est fait actuellement.

Le test de digestion devrait être réalisé in vivo et non in vitro dans un tube à essai. La liaison entre la protéine transgénique et la paroi intestinale peut diminuer sa disponibilité aux actions des protéases (Pusztai and Bardocz 2007). L'essai in vitro peut donc donner une fausse impression de sécurité. L'évaluation du risque doit tenir compte des personnes qui ont une fonction digestive altérée, notamment les enfants, dont on sait qu'ils ont une immaturité digestive, mais aussi les personnes sous traitement médical, les personnes âgées, etc.

Sur les réactions immunitaires des animaux

L'évaluation la plus fiable de l'allergénicité serait de faire des tests pré-commercialisation sur un grand nombre d'humains volontaires. Pour des raisons éthiques évidentes ces tests posent problème. En leur absence, la seule approche fiable demeure une surveillance post-commercialisation. Les consommateurs

devraient être clairement informés lorsqu'ils mangent un aliment GM et devraient pouvoir référer aux autorités les éventuels problèmes constatés.

Sur les sensibilisations par voies respiratoires

Des études complémentaires devraient être demandées.

-
1. Food and Agriculture Organization (FAO) and World Health Organization. Decision tree approach to the evaluation of the allergenicity of genetically modified foods. In: Evaluation of Allergenicity of Genetically Modified Foods: Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation on Allergenicity of Foods Derived from Biotechnology, 22-25 January 2001. Rome, Italy: Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO); 2001:5-15; 25-27.
 2. GMO Compass. The allergy check. 2006. Disponible ici: <http://bit.ly/LWmnNR>.
 3. Page 5 Gesuch Bt 11 par exemple: « Ein Datenbankvergleich zeigte – ausser zu den Bt-Toxinen keine biologisch relevante Ähnlichkeit des Aminosäureabfolge zu andern Proteinen. »
 4. AFSSA (2006) « Allergies alimentaires : les plantes génétiquement modifiées ont-elles un impact ? », <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/var/storage/rapports-publics/074000073/0000.pdf>
 5. L'origine de ce test vient d'un article d'Astwood et al. (1996). Tous les dossiers de demande d'autorisation pour les OGM s'y réfèrent: Astwood J.D., Leach J.N., Fuchs R.L. (1996) « Stability of food allergens to digestion in vitro » *Nature Biotechnology* 14 : 1 269-73
 6. Page 5 Gesuch Bt 11 : « ...das Protein in simulierter Magenflüssigkeit schnell degradiert wird... Ou encore « ... die sehr gute Verdaubarkeit des Proteins... »
 7. EFSA « Scientific opinion on the assessment of allergenicity of GM plants and microorganisms and derived food and feed » *EFSA journal* 201 0:8(7):1 700
 8. Page 4 Gesuch MON 810 (2000) ou p.5 Gesuch Bt 11 (Octobre 1998) : « In der vorhandenen wissenschaftlichen Literatur gibt es keine Studien, dass das ... Bt-Toxin ... in einem grösseren Mass zu Allergien führen könnte ... »
 9. Page 5 Gesuch Bt 11 par exemple: « Es wird demnach festgestellt, dass der Verzehr von Bt 11 mit keiner höheren Wahrscheinlichkeit zu Allergien führt als des Verzehr sonstiger, durch konventionelle ... »
 10. Gesuch MON 810 (2000).



Insuffisances dans l'analyse statistique liée à l'équivalence en substance et à l'analyse en composition.

D'un point de vue scientifique et statistique, l'équivalence en substance ne peut être invoquée qu'après la réalisation d'un test d'équivalence. Or, aucun test d'équivalence n'est mentionné nulle part dans les dossiers des pétitionnaires. Sans la réalisation d'un tel test, la mention « d'équivalence en substance » est dénuée de toute base statistique et non fondée scientifiquement.

Les hypothèses nulles : différence ou équivalence

Les essais de toxicologie et d'alimentarité consistent en la comparaison de deux groupes : l'un qui consomme l'aliment GM (en différente proportion) ou qui reçoit la protéine recombinante et un groupe témoin qui consomme dans l'idéal la même variété non GM dite semi-isogénique. Bien que cela ne soit pas le cas pour chaque dossier, nous prendrons ici le cas exemplaire d'un test qui utilise une lignée GM et son homologue semi-isogénique.

Différents paramètres sont mesurés pour chaque individu de chaque groupe (poids, glycémie, etc.) et des tests statistiques sont pratiqués pour comparer les moyennes de chaque valeur obtenue entre les deux groupes.

Lorsque deux populations sont comparées, les tests statistiques ne peuvent faire qu'une chose : réfuter, au risque statistique choisi près, une hypothèse, dite « hypothèse nulle ». Les statistiques n'affirment pas, elles réfutent.

Dans le cas des études de toxicologie et d'alimentarité susmentionnées, un test de différence est pratiqué. L'hypothèse nulle pour un test de différence est notée ainsi :

H0 = le groupe OGM et le groupe témoin sont identiques ou « l'OGM n'a pas d'effet ».

Un test est pratiqué qui permet soit de rejeter H0 si on constate des différences significatives ou de ne pas la rejeter dans le cas contraire avec une probabilité de se tromper de 5%.

- > S'il existe une différence significative, cela signifie qu'avec ce risque d'erreur (5%), H0 peut être rejetée : l'OGM induit une différence.
- > S'il n'existe pas de différence significative, cela signifie qu'il n'a pas été possible de mettre en évidence une différence entre les groupes. Ceci ne veut cependant pas dire qu'il n'y en a pas.

En résumé si l'hypothèse nulle est rejetée, c'est un résultat positif: on réfute (au risque statistique près) l'identité des deux groupes donc, on affirme qu'ils sont différents. Par contre, si on ne peut rejeter cette même hypothèse nulle, le résultat, négatif, ne permet pas d'affirmer que les groupes sont identiques, mais juste de dire que l'on n'a pas pu montrer qu'ils étaient différents. En effet, avec une puissance statistique plus grande, il aurait pu arriver que l'hypothèse nulle soit rejetée. Si quelque chose est vu (ici, une différence), cela existe. Si ce n'est pas vu, cela ne veut pas dire que ça n'existe pas, mais juste que, dans les conditions de l'expérience, on ne l'a pas vu. Comme le souligne fortement l'Agence européenne de sécurité alimentaire (AESA) elle-même : « une absence de preuve n'est pas une preuve d'absence »¹.

D'un point de vue statistique, **afin de parvenir à la conclusion d'une équivalence en substance**, comme il l'est fait dans les différents dossiers des autorités suisses en charge de l'évaluation, **il faut pratiquer un test d'équivalence**.

Ce test a pour hypothèse nulle :

H0 = le groupe OGM et le groupe témoin sont différents ou « l'OGM a un effet ».

Le test de différence et celui d'équivalence nécessitent des protocoles différents, le test d'équivalence étant plus lourd à mettre en œuvre que l'autre. **Le test d'équivalence est celui qui est à l'avantage du consommateur, puisqu'un défaut**

de puissance empêchera d'établir l'innocuité de l'OGM.

Le pétitionnaire est alors conduit à mettre en œuvre des tests puissants et bien faits pour prouver l'innocuité (pour l'animal testé) de son produit.

Les conclusions des études utilisant le terme « d'équivalence entre les deux régimes » devraient être justifiées par des tests d'équivalence². Or ce n'est jamais le cas.

Dans le cas du MON810, Monsanto affirme : « *No specific conditions are considered necessary for the placing on the market of MON810. As demonstrated in this renewal application, MON810 is equivalent to conventional maize except for its protection against certain lepidopteran pests*³ ».

Non seulement, l'extrapolation à l'homme de données obtenues sur le rat ne peut être faite ainsi, mais en plus, les tests effectués ne permettent pas d'affirmer l'équivalence entre les groupes essais et les groupes témoins

De plus lorsque l'équivalence est déclarée, elle ne peut concerner que les paramètres étudiés et ne peut être extrapolée à la plante entière.

La puissance des tests

La puissance statistique doit être adaptée en fonction de l'importance de l'effet que l'on veut être capable de détecter. Cette puissance se calcule. Elle doit être un préalable à la conception du protocole expérimental. Elle est fonction de la variabilité des mesures du paramètre considéré et du nombre d'animaux utilisés pour faire le test, pour un seuil de détection donné. Si cette puissance n'est pas indiquée, le test n'est pas réellement interprétable. Dans le cas des tests statistiques de comparaison, il convient de s'assurer que le protocole utilisé confère aux tests une puissance discriminative suffisante (> 80% en pratique).

La puissance des tests statistiques utilisés en toxicologie ou en alimentarité n'est jamais fournie dans aucun des dossiers de demande d'autorisation de mise sur le marché ou mise en culture d'OGM. C'est au travers de tests de puissance absents ou insuffisants que les autorités de contrôle ont conclu à l'absence d'effet d'un traitement.

« La puissance des tests statistiques utilisés en toxicologie ou en alimentarité n'est jamais fournie dans aucun des dossiers de demande d'autorisation de mise sur le marché ou mise en culture d'OGM. »

Exemple : Le cas du maïs MON810

Dans son avis concernant les tests statistiques mis en œuvre dans l'étude de toxicologie sur les OGM⁴, l'ANSES fait ce qu'aurait dû faire l'AESA et calcule les puissances de chaque test. Les calculs faits par l'ANSES sur les données fournies par Monsanto dans le dossier du MON810 montrent que : « *cent seize tests concernent les variables ne présentant aucune différence significative. Parmi ces 116 tests, 110 présentent un manque de puissance comparativement à l'une des tailles d'effets de référence* ». Comme le souligne ce même rapport : « **lorsque la puissance est insuffisante, les tests de différence peuvent conduire à conclure de manière erronée à une absence d'effet du traitement** ».

Le cas du soja MON 40-3-2

Dans son avis sur le dossier de demande⁵, le CS-HCB mentionne : « *Seuls des tests individuels de comparaison sont mis en oeuvre. Le pétitionnaire conclut pourtant à l'équivalence en substance, l'équivalence compositionnelle et nutritionnelle du soja 40-3-2 avec ses comparateurs non génétiquement modifiés. Ces conclusions nécessitent la mise en oeuvre d'études de puissance non proposées et de tests d'équivalence non réalisés* ».

Conclusion et recommandation sur l'utilisation des tests statistiques

C'est à partir de tests de puissance insuffisants ou absents et des tests d'équivalence absents que les offices concluent à l'absence d'effet des modifications génétiques et à l'équivalence en substance. Les pétitionnaires doivent fournir des tests d'équivalence pour affirmer l'équivalence entre une PGM et son homologue semi-isogénique.

La puissance des tests doit être indiquée et suffisante pour permettre la mise en évidence de l'effet recherché. Des tests d'équivalence doivent être exigés pour déclarer l'équivalence. Cette dernière ne peut être déclarée que pour les paramètres étudiés.

La significativité statistique masquée par l'augmentation de l'intervalle de variation dans l'analyse en composition

L'analyse en composition consiste à comparer divers paramètres (composition en acides aminés, en acides gras, en fibres, etc.) entre une variété GM et une lignée semi-isogénique, c'est-à-dire ayant un fonds génétique similaire, mais sans le transgène.

L'AESA⁶ demande clairement que des différences statistiques soient établies entre une PGM et son comparateur non GM cultivé sur plusieurs années au même endroit et récolté dans les mêmes conditions. Ceci pour ne faire apparaître que les différences liées à la transformation génétique et d'écarter le plus possible les effets de variabilités environnementales. La composition de la plante est très fortement influencée par les conditions de cultures et

« La plus grande variance possible est incluse dans l'évaluation compositionnelle afin de masquer les différences statistiques significatives dans l'interprétation »

spécialement les conditions du sol⁷. En comparant des données produites dans des conditions de culture différentes (différents lieux, différentes années), quelconque différence potentiellement significative entre PGM et son contrôle cultivé qui seraient cultivés dans les mêmes conditions sera « diluée » car la variance augmente pour un caractère donné. Cette méthode de comparaison des données n'est pas adaptée à la détection de changements dans la composition ou dans le métabolisme de la plante⁸ qui seraient dus à la modification génétique.

Dans les dossiers des pétitionnaires, il est fréquent de constater que **la plus grande variance possible est incluse dans l'évaluation compositionnelle afin de masquer les différences statistiques significatives dans l'interprétation** (Dolezel et al 2009). Des données sans pertinence pour l'étude sont ajoutées afin d'augmenter la variance. Les comparaisons sont effectuées entre sites expérimentaux avec des expériences ayant eu lieu durant la même année ou pas ; si des différences significatives sont observées, les valeurs compositionnelles sont aussi comparées entre PGM et contrôles au sein d'un même site. Fréquemment, l'intervalle des valeurs (range value) est augmenté par comparaison à des données d'autres expériences publiées (ou non) antérieurement faites dans des conditions expérimentales différentes (voir ex. pour le MON810 en page suivante). Les intervalles sont choisis en fonction du composé à analyser (intervalle présenté par les données publiées ou selon les données commerciales par exemple) sans qu'aucune justification ne soit donnée quant au choix de l'intervalle choisi. Pour la définition d'un intervalle établi sur la base de la littérature, le nombre de sources peuvent varier en fonction du paramètre étudié toujours sans justification de la part du pétitionnaire.

Il n'existe aucune justification scientifique à la collecte et l'utilisation de données historiques disparates. Au contraire, cette pratique va à l'encontre de l'expérimentation scientifique dont les dessins expérimentaux visent à minimiser la variance afin de tester l'effet d'une variable à la fois.

Exemple pour le maïs MON 810 autorisé en Suisse.

Monsanto utilise deux références : les « published range » et les « reported range ». Nous traduisons « *published range*⁹ » (données publiées dans la littérature) par « *intervalle publié* » et « *reported range*¹⁰ » par « *intervalle historique* ».

Cette comparaison de la composition du MON810 par rapport à un maïs contrôle, ici, le MON818, non GM, donne un exemple flagrant de la volonté du pétitionnaire de présenter favorable-

ment les données.

Les « **intervalles publiés** » proviennent d'une publication de 1982 qui compile les données d'analyses de grains de maïs publiées à l'époque. On y trouve des données datant de 1946, d'autres provenant de cultures faites au Canada, le tout avec différentes variétés et des techniques d'analyse qui ne sont pas exactement celles utilisées actuellement. Dans cette publication, l'auteur note « certaines données incluent des valeurs provenant de types de maïs inusités » et il précise, à propos des analyses des acides aminés : « les valeurs présentées par les différents auteurs montrent de considérables désaccords ».

Les « **intervalles historiques** » proviennent d'un rapport de Monsanto de 1995 concernant une comparaison de la composition du maïs MON800 (non GM) et du MON801 (GM). Les valeurs servant de référence pour le MON810 sont celles du MON800. Il s'agit de la compilation de cultures dans cinq lieux aux Etats-Unis. Pour chaque paramètre (alanine, histidine, calcium, etc.), les moyennes obtenues pour le MON810 sont comparées à un témoin normal MON818 par un test statistique (voir tableau 1). S'il n'y a pas de différence significative entre les deux maïs, le pétitionnaire estime que tout va bien. S'il y a une différence significative (par exemple, dans le cas de l'alanine, de la cystine, du calcium, etc.), le pétitionnaire ne tient pas compte de ces différences, en les « justifiant » par des comparaisons ad hoc avec les valeurs « publiées » et « historiques » telles que définies ci-dessus.

En commentaire à la composition en acides aminés, on peut lire : « *The values for all amino acids were typical of the values reported in the literature (Watson, 1982) and for a control maize line with a similar genetic background (Sanders and Patzer, 1995)* ».

Une simple lecture du tableau 1 montre huit différences significatives et notées comme telles dans le tableau par un astérisque, soit 44% des valeurs obtenues. Les moyennes pour le MON810 sortent des intervalles publiés (trois cas) et des intervalles historiques (10 cas sur 18). L'affirmation de Monsanto est donc erronée.

En ce qui concerne la teneur en fibres, on peut lire : « *Crude fiber values in MON 810 grain (2.6%) were statistically significantly different than MON 818 values (2.4%) but the values are within the range reported in the literature (2-0-5.5%)* ».

Le caractère ad hoc de l'argumentation est ici flagrant. Monsanto constate une différence significative (voir tableau 2).

Tableau 1 : analyse du MON810 comparé au « contrôle ». Source : Monsanto, dossier public.

Les valeurs sont marquées de * lorsqu'il existe une différence statistiquement significative MON810/contrôle

	MON810		contrôle (MON818)		Intervalles publiés	Intervalles historiques
	Moyenne	Intervalle	Moyenne	Intervalle		
Grain						
Acides aminés						
Alanine	8,2*	7,8 - 8,9	7,8	7,5 - 8,0	6,4 - 9,9	7,8 - 8,1
Arginine	4,5	4,1 - 4,7	4,0	4,2 - 4,7	2,9 - 5,9	4,4 - 5,0
Acide aspartique	7,1	6,4 - 8,2	6,6	6,3 - 6,8	5,8 - 7,2	6,8 - 7,3
Cystine	2,0*	1,9 - 2,1	1,9	1,8 - 2,0	1,2 - 1,6	1,9 - 2,3
Acide glutamique	21,9	20,4 - 24,4	21,1	20,1 - 21,6	12,4 - 19,6	19,9 - 20,9
Glycine	3,7	3,4 - 4,0	3,7	3,5 - 3,8	2,6 - 4,7	3,9 - 4,2
Histidine	3,1*	2,9 - 3,3	2,9	2,8 - 3,0	2,0 - 2,8	3,0 - 3,3
Isoleucine	3,7	3,3 - 4,1	3,8	3,6 - 4,0	2,6 - 4,0	3,7 - 3,8
Leucine	15,0	14,1 - 16,7	14,5	13,8 - 15,0	7,8 - 15,2	13,6 - 13,8
Lysine	2,8	2,5 - 2,9	2,8	2,7 - 2,9	2,0 - 3,8	2,9 - 3,4
Méthionine	1,7	1,6 - 1,9	1,7	1,6 - 1,7	1,0 - 2,1	2,0 - 2,6
Phénylalanine	5,6*	5,4 - 6,1	5,4	5,2 - 5,6	2,9 - 5,7	5,2 - 5,4
Proline	9,9*	9,7 - 10,5	9,6	9,4 - 9,8	6,6 - 10,3	9,0 - 9,4
Sérine	5,5*	5,3 - 5,9	5,2	5,1 - 5,4	4,2 - 5,5	5,5 - 6,0
Thréonine	3,9	3,7 - 4,4	3,8	3,7 - 3,9	2,9 - 3,9	4,0 - 4,2
Tryptophane	0,6*	0,5 - 0,7	0,6	0,4 - 0,6	0,5 - 1,2	0,5 - 0,6
Tyrosine	4,4*	4,1 - 4,8	4,0	3,9 - 4,1	2,9 - 4,7	3,8 - 4,3
Valine	4,5	4,1 - 4,9	4,6	4,3 - 4,8	2,1 - 5,2	4,5 - 4,8

Tableau 2 : composition du MON810 comparé au « contrôle ». Source : Monsanto, dossier public.

Les valeurs sont marquées de * lorsqu'il existe une différence statistiquement significative MON810 / contrôle

	MON810		contrôle (MON818)		Intervalles publiés	Intervalles historiques
	Moyenne	Intervalle	Moyenne	Intervalle		
Grain						
Fibres						
Crude fiber	2,6*	2,5 - 2,8	2,40	2,3 - 2,5	2,0 - 5,5	2,1 - 2,4
Anti-nutriments						
Acide phytique	0,86	0,81 - 0,91	0,84	0,8 - 0,91	0,7 - 1,0	0,45 - 0,56
Minéraux						
Calcium	0,0036*	0,003 - 0,004	0,0033	0,003 - 0,004	0,01 - 0,10	0,003 - 0,004
Phosphore	0,358	0,334 - 0,377	0,348	0,327 - 0,363	0,26	0,311 - 0,356

Il est donc vérifié si la moyenne tombe dans l'intervalle des valeurs publiées, ce qui est le cas. Il est conclu qu'il n'y a pas de problème. Cependant, dans ce cas, il n'est plus fait référence aux intervalles historiques, la moyenne de 2,6% obtenue pour le MON810 étant supérieure à la plus haute valeur (2,4%) des intervalles historiques.

Pour l'acide phytique, on peut lire :

« There were no statistically significant differences between the values for MON 810, and the control, MON 818, for phytic acid ».

Ici, comme il n'y a pas de différence significative, le pétitionnaire ne signale pas que cette valeur sort, elle aussi, des intervalles historiques.

De l'utilisation biaisée de données jusqu'à l'équivalence en substance

Lorsque Monsanto fait le résumé de cette étude concernant la composition du MON810, l'entreprise indique que TOUTES les valeurs se trouvent comprises dans les intervalles « publiés » et « historiques », ce qui n'est pas le cas :

« In summary, compositional data for protein, fat, ash, carbohydrates, calories, moisture, amino acids, fatty acids, fiber, anti-nutrient and minerals for MON 810 was comparable to the control, MON 818, and within the published and reported literature ranges for commercial hybrids ».

Dans ce cas, comme d'ailleurs dans celui de l'étude d'alimentarité, il s'agit d'une argumentation ad hoc, dans la mesure où ne sont utilisées que les données qui conviennent au pétitionnaire.

Choisir dans une série de données seulement celles qui vont dans le sens de la conclusion désirée est une pratique scientifiquement irrecevable. C'est pourtant à partir de cette discussion sans argument scientifique que la conclusion est énoncée :

«Based on these data, it was concluded that the grain from MON 810 and the control, MON818 are similar in composition and rep-

« Choisir dans une série de données seulement celles qui vont dans le sens de la conclusion désirée est une pratique scientifiquement irrecevable. »

resentative of maize grain currently in commerce ».

Puis « similar in composition » (similaire en composition) devient « substantially equivalent » (équivalent en substance ou de composition équivalente) et « not different » (non différent) :

«MON 810 has been shown to be substantially equivalent to the non-transgenic controls as well as to commercially available varieties, except for the introduced DNA sequences and the expressed protein. Therefore, when MON 810 is used on a commercial scale as a source of food or feed, then these products are not different from the equivalent foods and feeds originating from conventional maize.»

Ce qui finit par devenir, sans plus d'argument « aussi sain et aussi nutritif que » :

«It is concluded that MON 810 is as safe and as nutritious as conventional maize and that food and feed products that contain, consist of, or are produced from MON 810 are as safe and nutritious as their counterparts derived from conventional maize.»

Ici, « as safe as and as nutritious as » excède de toute évidence la portée des données.

Ces quelques exemples montrent que le but recherché par le pétitionnaire est de montrer que son maïs est identique/similaire d'un point de vue nutritionnel à un maïs normal tout en concluant sans fondement à une innocuité certaine quels que soient les

résultats d'analyse.

L'utilisation de comparateurs historiques est fondamentalement biaisée

S'il paraît évident que l'on ne peut faire une sélection arrangeante des données, il convient aussi de comprendre le caractère fondamentalement biaisé de l'usage des comparateurs « historiques ».

- Lorsqu'on compare deux groupes, on ne le fait pas par rapport à l'intervalle constitué par les données extrêmes, mais par un calcul qui tient compte de la variabilité des données et de leur répartition. Si nous considérons les deux ensembles de la figure 1, l'un représenté par des A et l'autre par des B, on voit que les deux groupes sont compris dans le même intervalle de valeurs, mais qu'ils ne sont manifestement pas équivalents, leur répartition et les valeurs statistiques qui en découlent comme les moyennes, écart-types ou variances étant différents. Cette manière de comparer les données est statistiquement fautive.

A AAAAA A AAA A A
B B B B BBB B B BBB

Figure 1

- Les paramètres étudiés varient en fonction du climat, du sol, des variétés, des pratiques culturales, etc. Plus les conditions sont différentes et plus l'intervalle des valeurs extrêmes sera grand (et plus la variance sera élevée). C'est bien pourquoi on ne doit pas comparer une moyenne obtenue dans une expérience faite à tel endroit, à tel moment et dans telles conditions avec un intervalle de valeurs extrêmes obtenu ailleurs, à un autre moment et dans d'autres conditions. Le caractère erroné de ce type de pratique apparaît à la simple lecture du tableau 1 (voir point précédent du rapport) des teneurs en acides aminés, en comparant, non pas, cette fois, les moyennes obtenues avec le MON810, mais avec celles du maïs témoin normal, qui sert de contrôle. Si nous comparons donc ce témoin normal avec les intervalles publiés et historiques : pour dix paramètres¹¹, le témoin sort des intervalles publiés et/ou historiques !

Il est ici démontré que la démarche expérimentale du pétitionnaire est incorrecte pour deux principales raisons :

I) La comparaison des données d'une expérience avec des données publiées antérieurement, relatant des expériences faites dans des conditions différentes n'est pas une méthode acceptable.

II) Le tri des données et l'utilisation sélective et partielle d'un jeu de données pour arriver à la conclusion souhaitée n'est pas une méthode scientifiquement acceptable.

L'OFAG et l'OSAV en évaluant positivement les dossiers, valide ce-

« Le concept d'absence de significativité biologique a été promu par des groupes de lobbying industriels »

tte démarche et reprennent les conclusions des pétitionnaires¹².

La significativité statistique déguisée en non significativité biologique

L'AESA écrit dans ses lignes directrices¹³ que les comparaisons qui tombent en dehors de l'intervalle de variation devront subir une évaluation ultérieure afin de déterminer une quelconque significativité biologique.

Afin d'éviter cette évaluation ultérieure, les différences statistiques et les variations qui vont au-delà de l'intervalle de variation (déjà augmenté à l'aide des données historiques et publiées), sont simplement considérées comme « biologiquement non significatives » (« biologically not significant ») ou « biologiquement non pertinentes » (« biologically not relevant ») par les pétitionnaires. Le concept d'absence de significativité biologique a été promu par des groupes de lobbying industriels comme l'International Life Science Institute pour se défendre des réglementations restrictives sur les produits chimiques toxiques. Cette argumentation est invoquée aujourd'hui pour affirmer la sécurité des PGM et affirmer que les différences observées ne sont pas importantes. Selon une revue de la littérature scientifique des études qui évaluent la sécurité des OGM, les données indiquant l'absence de significativité biologique d'effets statistiques par rapport à des contrôles ont été publiées principalement par l'industrie (Séralini et al 2011). Cette tendance est source de graves préoccupations pour la santé des consommateurs.

Déterminer la significativité biologique requiert le croisement de plusieurs paramètres significatifs. Cependant, comme déjà mentionné, puisqu'aucune puissance statistique n'est jamais fournie pour l'analyse des paramètres, il est impossible de savoir si les tests pratiqués permettent de mettre en évidence les effets recherchés sur les paramètres mesurés.

En parallèle a aussi émergé une tendance à affirmer que les différences statistiques observées durant l'expérimentation animale ne sont pas délétères (no adverse effect). Cependant, un test à 90 jours est trop court pour montrer si un changement à oui ou non un impact délétère sur l'organisme. Ce terme souffre donc de la même absence de base scientifique que celui précédent.

La déclaration de sécurité fondée sur la « non significativité biologique » ou l' « absence d'effet délétères » sont subjectifs. L'AESA, après avoir essuyé de vives critiques, a émis une opinion sur le sujet en 2011. Elle ne définit malheureusement pas ces termes et permet à l'industrie d'arriver à sa propre conclu-

sion sur l'importance et les conséquences pour la santé humaine des effets observés durant l'expérimentation. Ces concepts sont vagues et dépourvus de critères mesurables et objectifs. Ils sont donc matière à opinion et représente un problème pour les régulateurs qui n'ont pas de bases scientifiques et légales pour mettre en perspective les affirmations de l'industrie qui prétend que des différences statistiques sont biologiquement non significatives.

Les autorités suisses en charge de l'évaluation devraient se garder de reprendre les conclusions de « non significativité biologique » ou « d'absence d'effets délétères » fournies par les pétitionnaires. Il est recommandé de mettre en place des critères mesurables et objectifs pour la définition de la significativité biologique des effets observés.

1. EFSA journal 2010;8(1):1250 p.17
2. ANSES (2011), *Recommandations pour la mise en œuvre de l'analyse statistique des données issues des études de toxicité sub-chronique de 90 jours chez le rat dans le cadre des demandes d'autorisation de mise sur le marché d'OGM*
3. Monsanto Cie (2007) « Application for renewal of the authorization for continued marketing of existing MON810 maize products that were authorized under Directive 90/220/EEC (Decision 98/294/EC) and subsequently notified in accordance to article 20(1)(a) of Regulation (EC) No 1820/2003 on genetically modified food and feed », p.12. Souligné par nous.
4. ANSES (2011), *Recommandations pour la mise en œuvre de l'analyse statistique des données issues des études de toxicité sub-chronique de 90 jours chez le rat dans le cadre des demandes d'autorisation de mise sur le marché d'OGM*
5. HCB - CS, avis du 9 septembre 2011 en réponse à la saisine 110310-saisine-HCB- dossiers culture concernant notamment le dossier EFSA-GMO-NL-2005-24
6. Ibid.
7. AESA, 2006b. *Guidance document of the Scientific Panel on Genetically Modified Organisms for the Risk Assessment of Genetically Modified Plants and Derived Food and Feed*. The AESA Journal 99,1-100.
8. SPÖK, A.; HOFER, H.; VALENTA, R.; KIENZL-PLOCHBERGER, K.; LEHNER, P.; STIRN, S. & GAUGITSCH, H. (2003a): *Toxikologie und Allergologie von GVO-Produkten. Teil 2A. Umweltbundesamt Monographien, Band 164A, Wien*.
9. Watson, S.A. (1982) « Corn : Amazing Maize. General Properties » pp 3 -29 in *CRC handbook of processing and utilization in agriculture, volume II*. CRC Press, Florida.
10. Sanders, P.R. and Patzer, S.S. (1995) *Compositional analyses of MON 801 grain and silage from 1993 and 1994 corn field trials*. Monsanto Technical Report, MSL 14180.
11. Acide aspartique, cystine, acide glutamique, histidine, leucine, lysine, méthionine, proline, sérine, thréonine.
12. Gesuch MON810 p.1, « Die durchgeführten Analysen belegen, dass die Inhaltsstoffe im MON 810 [...] innerhalb der natürlichen Schwankungen konventioneller Maissorten liegen, und der MON810-Mais daher in Bezug auf lebensmittelrelevante Parameter als substantiell äquivalent zu traditionellen Sorten betrachtet werden kann »
13. Ibid.

Considérations finales. Respect du principe de précaution.

Respect du principe de précaution et retraits des autorisations existantes et accessibilité des données

Le principe de précaution a pour but de mettre en place des mesures pour prévenir des risques systémiques, lorsque la science et les connaissances techniques ne sont pas à même de fournir des certitudes et que l'absence de connaissance scientifique peut avoir de très sévères implications ou des effets non attendus d'une conséquence extrême (Taleb et al 2014). Il stipule que si une action ou une décision politique à un risque de causer un dommage systémique sévère dans le domaine public, l'action ou la décision ne doit pas être prise en l'absence d'une quasi-certitude de son absence de danger. «*Quand une activité présente une menace pour la santé de l'homme ou de l'environnement, des mesures de précaution doivent être prises, et ce, même si certaines relations de cause à effet ne sont pas clairement établies scientifiquement*¹».

En considérant les risques liés aux OGM, la question clé est jusqu'où connaissons-nous l'impact des changements génétiques dans les organismes? Notre connaissance sur les impacts développementaux, physiologiques, cognitifs ou environnementaux des changements génétiques dans les organismes est très loin d'être complète. Prouver l'innocuité

d'un point de vue toxicologique est une tâche compliquée pour ne pas dire impossible. En revanche, mener une évaluation correcte, cohérente et indépendante est dans le domaine du possible. En son absence, les aliments GM ne devraient pas être autorisés. L'évaluation des risques telle que pratiquée aujourd'hui par les autorités compétentes ne donne pas assez de poids au principe de précaution. Nous encourageons son application plus stricte.

Les autorités peuvent retirer une autorisation «*lorsqu'il existe des raisons fondées de soupçonner que le produit GM concerné présente un danger pour la santé ou l'environnement*»². Nous pensons d'une part qu'il existe assez de doutes scientifiquement fondés pour retirer les autorisations accordées et d'autre part que les défauts méthodologiques et/ou l'absence de données dans les dossiers des pétitionnaires sont tels que l'évaluation sanitaire peut se résumer parfois à une parodie de science à destination des décideurs politiques et du public. Dans ces conditions et puisque le besoin et l'utilité des PGM en Suisse est nul, une application stricte du principe de précaution devrait être appliquée qui exige que les pétitionnaires apportent la preuve de l'innocuité de leur produit à long terme. Ceci implique que les autorisations accordées pour des aliments GM destinées à l'alimentation humaine et animale devraient être immédiatement

retirées.

Les autorités compétentes se portent garantes de l'innocuité d'un produit si une évaluation positive est accordée et décharge en partie les pétitionnaires de leurs responsabilités. Cette évaluation positive a pour base exclusive des données fournies par les pétitionnaires qui sont non publiées et inaccessibles pour vérification indépendante. Cette situation est inacceptable. La contre-expertise dans le domaine scientifique est d'une importance capitale. Afin que celle-ci puisse avoir lieu, nous demandons que soient publiées, in extenso et dans un format directement utilisable, les données brutes des expériences menées par les pétitionnaires contenues dans les dossiers de soumission. Sans cette transparence fondamentale, aucune contre-expertise ne peut être menée. Depuis peu, l'AESA s'est engagée pour transmettre ces informations à qui les demande. Nous souhaitons que les autorités suisses fassent de même. Cette demande est aussi partagée par la Commission fédérale d'éthique pour la biotechnologie dans le domaine non humain (CENH 2012).

1. *Elaborée par une conférence d'experts à Wingspread, Wisconsin, Etats-Unis, en janvier 1998; cf. <http://www.sehn.org/wing.html>*
2. *OSAV: <http://www.blv.admin.ch/themen/04678/04817/04833/index.html?lang=fr>*

Bibliographie.

- Aas K (1978) What makes an allergen an allergen. *Allergy* 33:3–14.
- Aris A, Leblanc S (2011) Maternal and fetal exposure to pesticides associated to genetically modified foods in Eastern Townships of Quebec, Canada. *Reprod Toxicol* 31:528–533.
- Benbrook CM (2012) Impacts of genetically engineered crops on pesticide use in the US—the first sixteen years. *Environ Sci Eur* 24:1–13.
- Bøhn T, Cuhra M, Traavik T, et al (2014) Compositional differences in soybeans on the market: Glyphosate accumulates in Roundup Ready GM soybeans. *Food Chem* 153:207–215.
- Bøhn T, Primicerio R, Hessen DO, Traavik T (2008) Reduced fitness of *Daphnia magna* fed a Bt-transgenic maize variety. *Arch Environ Contam Toxicol* 55:584–592.
- Bøhn T, Traavik T, Primicerio R (2010) Demographic responses of *Daphnia magna* fed transgenic Bt-maize. *Ecotoxicology* 19:419–430.
- CENH (2012) La dissémination des plantes génétiquement modifiées critères éthiques.
- Chowdhury EH, Kuribara H, Hino A, et al (2003) Detection of corn intrinsic and recombinant DNA fragments and Cry1Ab protein in the gastrointestinal contents of pigs fed genetically modified corn Bt11. *J Anim Sci* 81:2546–2551.
- Clair E, Mesnage R, Travert C, Séralini G-E (2012) A glyphosate-based herbicide induces necrosis and apoptosis in mature rat testicular cells in vitro, and testosterone decrease at lower levels. *Toxicol In Vitro* 26:269–279.
- Codex Alimentarius (2003) Codex Alimentarius, Directive régissant la conduite de l'évaluation de la sécurité sanitaire des aliments dérivés de plantes à ADN recombiné (CAC/GL 45-2003).
- Dolezel M, Miklau M, Eckerstorfer M, et al (2009) Standardising the environmental risk assessment of genetically modified plants in the EU. Bundesamt für Naturschutz
- EFSA (2011a) EFSA, Guidance on the submission of applications for authorisation of GM food and feed and GM plants for food and feed uses under Regulation (EC) No 1829/2003. 9:2311. doi: 10.2903/j.efsa.2011.2311, 2011
- EFSA (2011b) Guidance for risk assessment of food and feed from genetically modified plants. 9:2150. doi: 10.2903/j.efsa.2011.2150
- EFSA (2010) Scientific opinion on the assessment of allergenicity of GM plants and microorganisms and derived food and feed. 8:1700. doi: 10.2903/j.efsa.2010.1700
- Ewen SW, Pusztai A (1999) Effect of diets containing genetically modified potatoes expressing *Glycine max* lectin on rat small intestine. *The Lancet* 354:1353–1354.
- Filipecki M, Malepszy S (2006) Unintended consequences of plant transformation: a molecular insight. *J Appl Genet* 47:277–286.
- Finamore A, Roselli M, Britti S, et al (2008) Intestinal and peripheral immune response to MON810 maize ingestion in weaning and old mice. *J Agric Food Chem* 56:11533–11539.
- Gasnier C, Dumont C, Benachour N, et al (2009) Glyphosate-based herbicides are toxic and endocrine disruptors in human cell lines.

- Toxicology 262:184–191.
- Guimaraes V, Drumare M-F, Lereclus D, et al (2010) In vitro digestion of Cry1Ab proteins and analysis of the impact on their immunoreactivity. *J Agric Food Chem* 58:3222–3231.
- Hilbeck A, McMillan JM, Meier M, et al (2012) A controversy re-visited: Is the coccinellid *Adalia bipunctata* adversely affected by Bt toxins. *Environ. Sci. Eur.* 15:
- Kaur L, Rutherford SM, Moughan PJ, et al (2010) Actinidin enhances gastric protein digestion as assessed using an in vitro gastric digestion model. *J Agric Food Chem* 58:5068–5073.
- Kleter GA, Unsworth JB, Harris CA (2011) The impact of altered herbicide residues in transgenic herbicide-resistant crops on standard setting for herbicide residues. *Pest Manag Sci* 67:1193–1210.
- Kroghsbo S, Madsen C, Poulsen M, et al (2008) Immunotoxicological studies of genetically modified rice expressing PHA-E lectin or Bt toxin in Wistar rats. *Toxicology* 245:24–34.
- Krüger M, Schledorn P, Schrödl W, et al (2014a) Detection of Glyphosate Residues in Animals and Humans. *J Env Anal Toxicol* 4:2161–0525.
- Krüger M, Schrödl W, Pedersen I, Shehata AA (2014b) Detection of glyphosate in malformed piglets. *J Eviron Anal Toxicol* 4:2161–0525.
- Latham JR, Wilson AK, Steinbrecher RA (2006) The Mutational Consequences of Plant Transformation. *BioMed Res Int* 2006:e25376. doi: 10.1155/JBB/2006/25376
- Mendelsohn M, Kough J, Vaituzis Z, Matthews K (2003) Are Bt crops safe? *Nat Biotechnol* 21:1003–1009.
- Mesnager R, Bernay B, Séralini G-E (2013) Ethoxylated adjuvants of glyphosate-based herbicides are active principles of human cell toxicity. *Toxicology* 313:122–128.
- Millstone E, Brunner E, Mayer S (1999) Beyond «substantial equivalence.» *Nature* 401:525–526. doi: 10.1038/44006
- Moreno FJ, Mackie AR, Mills EC (2005) Phospholipid interactions protect the milk allergen alpha-lactalbumin from proteolysis during in vitro digestion. *J Agric Food Chem* 53:9810–9816.
- Nguyen H, Jehle J (2007) Quantitative analysis of the seasonal and tissue-specific expression of Cry1Ab in transgenic. *J Plant Dis Prot* 114:82–87.
- Paganelli A, Gnazzo V, Acosta H, et al (2010) Glyphosate-based herbicides produce teratogenic effects on vertebrates by impairing retinoic acid signaling. *Chem Res Toxicol* 23:1586–1595.
- Pardo-Lopez L, Munoz-Garay C, Porta H, et al (2009) Strategies to improve the insecticidal activity of Cry toxins from *Bacillus thuringiensis*. *Peptides* 30:589–595.
- Paul V, Guertler P, Wiedemann S, Meyer HH (2010) Degradation of Cry1Ab protein from genetically modified maize (MON810) in relation to total dietary feed proteins in dairy cow digestion. *Transgenic Res* 19:683–689.
- Pigott CR, Ellar DJ (2007) Role of receptors in *Bacillus thuringiensis* crystal toxin activity. *Microbiol Mol Biol Rev* 71:255–281.
- Prescott VE, Campbell MP, Moore WA, et al (2005) Transgenic Expression of Bean α -Amylase Inhibitor in Peas Results in Altered Structure and Immunogenicity. *J Agric Food Chem* 53:9023–30.
- Pryme IF, Lembcke R (2003) In Vivo Studies on Possible Health Consequences of Genetically Modified Food and Feed—with Particular Regard to Ingredients Consisting of Genetically Modified Plant Materials. *Nutr Health* 17:1–8. doi: 10.1177/026010600301700101
- Pusztai A, Bardocz S (2007) Potential Health Effects of Foods Derived from Genetically Modified (GM) plants—What are the issues? *Biosaf First* 239.
- Pusztai A, Bardocz S, Mosenthin R, et al (2006) GMO in animal nutrition: potential benefits and risks. *Biol Nutr Grow Anim* 513–540.
- Reuter T, Alexander TW, Martínez TF, McAllister TA (2007) The effect of glyphosate on digestion and horizontal gene transfer during in vitro ruminal fermentation of genetically modified canola. *J Sci Food Agric* 87:2837–2843.
- Romeis J, Meissle M, Naranjo SE, et al (2014) The end of a myth—Bt (Cry1Ab) maize does not harm green lacewings. *Front. Plant Sci.* 5:
- Rosati A, Bogani P, Santarlasci A, Buiatti M (2008) Characterisation of 3' transgene insertion site and derived mRNAs in MON810 YieldGard® maize. *Plant Mol Biol* 67:271–281.
- Sagstad A, Sanden M, Haugland Ø, et al (2007) Evaluation of stress- and immune-response biomarkers in Atlantic salmon, *Salmo salar* L., fed different levels of genetically modified maize (Bt maize), compared with its near-isogenic parental line and a commercial suprex maize. *J Fish Dis* 30:201–212.
- Schmidt JE, Braun CU, Whitehouse LP, Hilbeck A (2009) Effects

- of activated Bt transgene products (Cry1Ab, Cry3Bb) on immature stages of the ladybird *Adalia bipunctata* in laboratory ecotoxicity testing. *Arch Environ Contam Toxicol* 56:221–228.
- Séralini G-E, Clair E, Mesnage R, et al (2014) Republished study: long-term toxicity of a Roundup herbicide and a Roundup-tolerant genetically modified maize. *Environ Sci Eur* 26:14.
- Séralini G-E, Mesnage R, Clair E, et al (2011) Genetically modified crops safety assessments: present limits and possible improvements. *Environ Sci Eur* 23:1–10.
- Shehata AA, Schrödl W, Aldin AA, et al (2013) The effect of glyphosate on potential pathogens and beneficial members of poultry microbiota in vitro. *Curr Microbiol* 66:350–358.
- Székács A, Darvas B (2013) Comparative aspects of Cry toxin usage in insect control. *Adv. Technol. Manag. Insect Pests*. Springer, pp 195–230
- Székács A, Lauber É, Juracsek J, Darvas B (2010) Cry1Ab toxin production of MON 810 transgenic maize. *Environ Toxicol Chem* 29:182–190.
- Székács A, Weiss G, Quist D, et al (2012) Inter-laboratory comparison of Cry1Ab toxin quantification in MON 810 maize by enzyme-immunoassay. *Food Agric Immunol* 23:99–121.
- Tabashnik BE, Brévault T, Carrière Y (2013) Insect resistance to Bt crops: lessons from the first billion acres. *Nat Biotechnol* 31:510–521.
- Taleb NN, Read R, Douady R, et al (2014) The Precautionary Principle (with Application to the Genetic Modification of Organisms). *ArXiv Prepr. ArXiv14105787*
- Testbiotech (2013) High levels of residues from spraying glyphosate found in soybeans in Argentina.
- Testbiotech (2014a) Comments regarding the GRACE «Ninety day oral toxicity studies on two genetically modified maize MON810 varieties in Wistar Han RCC rats (EU 7th Framework Programme project GRACE).
- Testbiotech (2014b) Comments regarding the GRACE open letter to Testbiotech in response to its report and press release dated 7-11-2014.
- Then C (2010) Risk assessment of toxins derived from *Bacillus thuringiensis*—synergism, efficacy, and selectivity. *Environ Sci Pollut Res* 17:791–797.
- Then C, Bauer-Panskus A (2014a) (DIS-)GRACE: Risk assessment on the leash of the biotech industry.
- Then C, Bauer-Panskus A (2014b) Genetically engineered maize 1507: Industry and AESA disguise true content of Bt toxin in the plants.
- Then C, Lorch A (2008) A simple question in a complex environment: How much Bt toxin do genetically engineered MON810 maize plants actually produce. 2008 *Implic. GM-Crop Cultiv. Large Spat. Scales Theor. Ökol.* 14:
- Thongprakaisang S, Thiantanawat A, Rangkadilok N, et al (2013) Glyphosate induces human breast cancer cells growth via estrogen receptors. *Food Chem Toxicol* 59:129–136.
- Wal JM (1997) Évaluation de l'innocuité des aliments issus d'organismes génétiquement modifiés. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 37:326–333.
- Wilson AK, Latham JR, Steinbrecher RA (2006) Transformation-induced mutations in transgenic plants: Analysis and biosafety implications. *Biotechnol Genet Eng Rev* 23:209–238.
- Zeljenková D, Ambrušová K, Bartušová M, et al (2014) Ninety-day oral toxicity studies on two genetically modified maize MON810 varieties in Wistar Han RCC rats (EU 7th Framework Programme project GRACE). *Arch Toxicol* 88:2289–2314. doi: 10.1007/s00204-014-1374-8
- Zhou Jia MC (2009) Metabolic profiling of transgenic rice with cry1Ac and sck genes: an evaluation of unintended effects at metabolic level by using GC–FID and GC–MS. *J Chromatogr B* 877:725–732.
- Zolla L, Rinalducci S, Antonioli P, Righetti PG (2008) Proteomics as a complementary tool for identifying unintended side effects occurring in transgenic maize seeds as a result of genetic modifications. *J Proteome Res* 7:1850–1861.

Annexe 1.

Résumé des signes de toxicité constatés au moyen d'études de nourrissage chez les animaux de laboratoires et les animaux de ferme

Toutes les études disponibles qui démontrent une toxicité ou une innocuité des aliments GM sont non concluantes. Il est de ce fait impossible d'affirmer leur toxicité ou leur innocuité. Cependant, un certain nombre de données convergent et laisse à supposer que certains aliments GM commercialisés pourraient être toxiques sur le moyen – long terme. Ci-dessous, une liste non exhaustive des publications qui montrent des signes de toxicité. Certaines publications montrant une toxicité n'ont pas été mentionnées car leur qualité était médiocre. La médiocrité n'est toutefois pas un défaut qui se retrouve uniquement dans les publications montrant une toxicité. Beaucoup de publication qui démontre une innocuité souffre des mêmes travers méthodologiques ou analytiques.

DOMMAGES SÉVÈRES AUX ORGANES ET AUGMENTATION DE L'INCIDENCE DE TUMEUR ET DE LA MORTALITÉ CHEZ DES RATS NOURRIS AVEC DU MAÏS NK603 ET DE FAIBLE QUANTITÉ DE ROUNDUP

Séralini GE Emilie Clair, Robin Mesnage, Steeve Gress, Nicolas Defarge, Manuela Malatesta, Didier Hennequin, Joël Spiroux de Vendômois Republished study: Long term toxicity of a Roundup herbicide and a Roundup-tolerant GM maize [Article] // Environmental Sciences Europe 2014. - 2014. - 14: Vol. 26. - pp. 4221–4231.

PARAMÈTRES BIOCHIMIQUES SANGUINS ALTÉRÉS, DOMMAGES AUX ORGANES ET EFFETS POTENTIELS SUR LA FERTILITÉ MÂLE CHEZ DES RATS NOURRIS AVEC DU MAÏS MON810 AJEEB YG

Gab-Alla AA, El-Shamei ZS, Shatta AA, Moussa EA, Rayan AM. Morphological and biochemical changes in male rats fed on genetically modified corn (Ajeeb YG). J Am Sci. 2012;8(9):1117–1123.

El-Shamei ZS, Gab-Alla AA, Shatta AA, Moussa EA, Rayan AM. Histopathological changes in some organs of male rats fed on genetically modified corn (Ajeeb YG). J Am Sci. 2012;8(10):684–696

ULCÈRES STOMACaux CHEZ DES RATS NOURRIS AVEC LA TOMATE GM FLAVR SAVR DE CALGENE

Food Safety - Contaminants and Toxins. Unpublished study reviewed in J.P.F. D'Mello, CABI Publishing, 2003.

Hines FA. Memorandum to Linda Kahl on the Flavr Savr tomato (Pathology Review PR-152; FDA Number FMF-000526): Pathology Branch's evaluation of rats with stomach lesions from three four-week oral (gavage) toxicity studies (IRDC Study Nos. 677-002, 677-004, and 677-005) and an Expert Panel's report. US Department of Health & Human Services. 16 June 1993. <http://www.biointegrity.org/FDAdocs/17/view1.html>

Pusztai A. Witness Brief – Flavr Savr tomato study in Final Report (IIT Research Institute, Chicago, IL 60616 USA) cited by Dr Arpad Pusztai before the New Zealand Royal Commission on Genetic Modification: New Zealand Royal Commission on Genetic Modification; 2000.

RÉACTIONS ALLERGIQUES ET RÉPONSE IMMUNITAIRE CHEZ DES SOURIS NOURRIES AVEC UN POIS GM

Prescott VE, Campbell PM, Moore A, et al. Transgenic expression of bean alpha-amylase inhibitor in peas results in altered structure and immunogenicity. J Agric Food Chem. 16 Nov 2005; 53(23): 9023–9030.

GANGLIONS LYMPHATIQUES ÉLARGI ET PERTURBATIONS IMMUNITAIRES CHEZ DES SOURIS NOURRIES PENDANT 5 GÉNÉRATIONS AVEC UN TRITICALE HERBICIDE TOLÉRANT

Krzyzowska M, Wincenciak M, Winnicka A, et al. The effect of multigenerational diet containing genetically modified triticale on immune system in mice. Pol J Vet Sci. 2010;13:423-30.

FONCTION PERTURBÉE DU FOIE, PANCRÉAS ET TESTICULES CHEZ DES SOURIS NOURRIES AVEC DU SOJA GM

Malatesta M, Biggiogera M, Manuali E, Rocchi MBL, Baldelli B, Gazzanelli G. Fine structural analyses of pancreatic acinar cell nuclei from mice fed on genetically modified soybean. *European Journal of Histochemistry*. Oct-Dec 2003; 47: 385–388.

Malatesta M, Caporaloni C, Gavaudan S, et al. Ultrastructural morphometrical and immunocytochemical analyses of hepatocyte nuclei from mice fed on genetically modified soybean. *Cell Struct Funct*. Aug 2002; 27(4): 173–180.

Vecchio L, Cisterna B, Malatesta M, Martin TE, Biggiogera M. Ultrastructural analysis of testes from mice fed on genetically modified soybean. *Eur J Histochem*. Oct-Dec 2004; 48(4): 448-454.

SIGNE DE VIEILLISSEMENT AIGUS DU FOIE CHEZ DES SOURIS NOURRIES DURANT LEUR VIE ENTIÈRE (24 MOIS) AVEC DU SOJA GM

Malatesta M, et al. A long-term study on female mice fed on a genetically modified soybean: effects on liver ageing. *Histochem Cell Biol*. 2008; 130: 967–977.

DÉRANGEMENT DES FONCTIONS ENZYMATIQUES DANS LES REINS ET LE CŒUR CHEZ DES RATS NOURRIS AU SOJA GM

Tudisco R, Lombardi P, Bovera F, et al. Genetically modified soya bean in rabbit feeding: Detection of DNA fragments and evaluation of metabolic effects by enzymatic analysis. *Animal Science*. 2006; 82: 193–199.

CHANGEMENT DANS LES STRUCTURES DE L'UTÉRUS ET DES OVAIRES CHEZ DES RATS FEMELLES NOURRIES AUX SOJAS GM

Brasil FB, Soares LL, Faria TS, Boaventura GT, Sampaio FJ, Ramos CF. The impact of dietary organic and transgenic soy on the reproductive system of female adult rat. *Anat Rec (Hoboken)*. Apr 2009; 292(4): 587–594.

EFFETS TOXIQUE SUR LES REINS ET LE FOIE DANS UNE REVIEW DE 19 ÉTUDES FAITE SUR DES MAMMIFÈRES NOURRIS AVEC DU MAÏS ET DU SOJA GM DÉJÀ COMMERCIALISÉS

Séralini GE, Mesnage R, Clair E, Gress S, de Vendômois JS, Cellier D. Genetically modified crops safety assessments: Present limits and possible improvements. *Environmental Sciences Europe*. 2011; 23(10).

CROISSANCE RALENTIE ET TAUX SUPÉRIEURS D'ACIDE GRAS CHEZ DES RATS NOURRIS AU MAÏS BT MON863

Séralini GE, Cellier D, Spiroux de Vendomois J. New analysis of a rat feeding study with a genetically modified maize reveals signs of hepatorenal toxicity. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*. May 2007; 52(4): 596–602.

DOMMAGES AU FOIE ET AUX REINS CHEZ DES RATS NOURRIS PENDANT 3 GÉNÉRATIONS AVEC DU MAÏS BT

Kilic A, Akay MT. A three generation study with genetically modified Bt corn in rats: Biochemical and histopathological investigation. *Food Chem Toxicol*. Mar 2008; 46(3): 1164–1170.

DOMMAGES AU FOIE ET AUX REINS CHEZ DES RATS NOURRIS AVEC DU MAÏS BT MON863, MON810 ET NK603. RÉANALYSE DE L'EXPÉRIENCE CONDUITE PAR MONSANTO POUR OBTENIR LES AUTORISATIONS DE COMMERCIALISATION

Effet sexe-dépendant et dose-dépendant sur les organes liés à la détoxification (foie, reins). Différences selon les OGM testés. Effets probable des pesticides accumulés. Les données suggèrent que les autorisations pour ces variétés devraient être retirées. De Vendômois JS, Roullier F, Cellier D, Séralini GE. A comparison of the effects of three GM corn varieties on mammalian health. *Int J Biol Sci*. 2009; 5(7): 706–726.

SYSTÈME IMMUNITAIRE PERTURBÉ CHEZ DES SOURIS NOURRIES AU MAÏS BT

Finamore A, Roselli M, Britti S, et al. Intestinal and peripheral immune response to MON810 maize ingestion in weaning and old mice. *J Agric Food Chem*. Dec 10 2008; 56: 11533–11539.

GROSSISSEMENT DU FOIE CHEZ DES RATS NOURRIS AVEC DU COLZA GM

Biotechnology Consultation Note to the File BNF No 00077. Office of Food Additive Safety, Center for Food Safety and Applied Nutrition, US Food and Drug Administration, 4 September 2002.

CROISSANCE ANORMALE DU REVÊTEMENT DE L'INTESTIN CHEZ DES RATS NOURRIS AVEC UNE PATATE GM (SIMILAIRE AUX CONDITIONS PRÉ-CANCÉREUSES) (RATS, POMME DE TERRE GM)

Pusztai A. and Bardocz S. GMO in animal nutrition: potential benefits and risks. In: *Biology of Nutrition in Growing Animals*, eds. R. Mosenthin, J. Zentek and T. Zebrowska, Elsevier Limited, pp. 513-540, 2006.

Ewen S.W. and Pusztai A. Effects of diets containing genetically modified potatoes expressing *Galanthus nivalis* lectin on rat small intestine. *The Lancet*, 354: 1353-1354, 1999.

INFLAMMATION SÉVÈRE DE L'ESTOMAC ET UTERI PLUS LOURD CHEZ DES COCHONS NOURRIS AVEC UN RÉGIME CONTENANT UN MIX DE MAÏS ET SOJA GM PENDANT UNE DURÉE D'ENGRASSEMENT COMMERCIALE MOYENNE (22.7 SEMAINES)

Carman JA, Vlieger HR, Ver Steeg LJ, et al. A long-term toxicology study on pigs fed a combined genetically modified (GM) soy and GM maize diet. *J Org Syst.* 2013;8:38–54.

STRUCTURE INTESTINALE MODIFIÉE CHEZ DES SOURIS NOURRIES AVEC DES PATATES BT

Fares NH, El-Sayed AK. Fine structural changes in the ileum of mice fed on delta-endotoxin-treated potatoes and transgenic potatoes. *Nat Toxins.* 1998;6(6):219-33.

PARAMÈTRES BIOCHIMIQUES SANGUINS ET FLORE BACTÉRIENNE ALTÉRÉS, RÉPONSE IMMUNITAIRE CHEZ DES RATS NOURRIS 90 JOURS AVEC DU RIZ BT

Poulsen M, Kroghsbo S, Schroder M, et al. A 90-day safety study in Wistar rats fed genetically modified rice expressing snowdrop lectin *Galanthus nivalis* (GNA). *Food Chem Toxicol.* 2007;45:350-63. doi:10.1016/j.fct.2006.09.002.

FLORE BACTÉRIENNE ALTÉRÉES ET DOMMAGES AUX ORGANES CHEZ DES RATS NOURRIS 90 JOURS AVEC DU RIZ BT

Schrøder M, Poulsen M, Wilcks A, et al. A 90-day safety study of genetically modified rice expressing Cry1Ab protein (*Bacillus thuringiensis* toxin) in Wistar rats. *Food Chem Toxicol.* 2007;45:339-49. doi:10.1016/j.fct.2006.09.001.

SYSTÈME DIGESTIF PERTURBÉ DES BREBIS ET FOIE ET PANCRÉAS ENDOMMAGÉ CHEZ LES AGNEAUX CHEZ DES MOUTONS NOURRIS PENDANT 3 GÉNÉRATIONS AVEC DU MAÏS BT 176)

Trabalza-Marinucci M. et al. A three-year longitudinal study on the effects of a diet containing genetically modified Bt176 maize on the health status and performance of sheep. *Livestock Science,* 113: 178-190, 2008.

DIFFÉRENCE DANS LES PERFORMANCE ET REDUCTION DE LA CONCENTRATION EN IMMUNOGLOBULIN G (IGG)

R. Tudisco R., Calabrò S. Cutrignelli M.I., Moniello G., Grossi M., Mastellone V., Lombardi P., Pero M., Infascelli F. (2015) Genetically modified soybean in a goat diet: Influence on kid performance ,*Small Ruminant Res.*, <http://dx.doi.org/10.1016/j.smallrum-res.2015.01.023>

