

Haut Conseil des biotechnologies

Comité Scientifique

Avis relatif à la saisine du 15 décembre 2009 de Monsieur le Député François Grosdidier, quant aux conclusions de l'étude intitulée "*A comparison of the effects of three GM corn varieties on mammalian health*" par J. Spiroux de Vendômois, F. Roullier, D. Cellier & G.E.

Séralini,

Int. J. Biol. Sci, 2009 : 5(7) : 706-726.

Résumé de l'avis :

Le HCB a fait siennes les observations selon lesquelles les faiblesses des analyses statistiques interdisent de conclure avec suffisamment de certitude à l'absence de risques sanitaires et environnementaux liés aux OGM. Ces faiblesses sont aujourd'hui admises par les instances d'évaluation (AESAs).

L'étude de J. Spiroux de Vendômois *et al.*, comme celle présentée par la société Monsanto pour les mêmes OGM, se borne à établir si les différences observées entre les groupes témoins et les groupes traités sont statistiquement significatives. Bien que l'interprétation des différences trouvées comme significatives diffère dans les deux cas, aucune conclusion définitive ne peut être tirée en raison des faiblesses des analyses statistiques proposées.

Dans leur analyse à partir des données initiales fournies par la société Monsanto, J. Spiroux de Vendômois *et al.* montrent que très peu de différences observées peuvent être considérées comme statistiquement significatives. Les auteurs tentent néanmoins de convaincre que ces différences sont biologiquement significatives.

Seuls des arguments d'ordre statistique, non recevables pour un statisticien et un toxicologue, sont mis en avant pour justifier les conclusions de cette étude. Il est important de rappeler ici la contribution de la statistique : c'est un outil d'aide à la décision, mais pas un outil de décision. Ce n'est pas la statistique qui permet de conclure si un OGM est dangereux ou non pour la santé humaine. La statistique est là pour aider le toxicologue à évaluer correctement les risques de se tromper en concluant sur l'absence ou la présence d'effets négatifs. La convergence d'événements non statistiquement significatifs pourrait tout autant conduire le toxicologue à juger d'une toxicité potentielle sur un tissu ou un organe cible.

Toutefois, bien que les auteurs reprennent à juste titre ces arguments, leurs conclusions ne reposent que sur l'interprétation de certaines modifications isolées de constantes hématologiques et biochimiques. Il n'est pas fait de lien avec d'autres paramètres clés de

l'évaluation de la toxicité, les résultats des examens macroscopiques et histologiques par exemple.

En conclusion, le Comité scientifique (CS) du Haut Conseil des biotechnologies (HCB) indique que l'étude de J. Spiroux de Vendômois *et al.*, n'apporte aucun élément scientifique recevable susceptible d'imputer aux trois OGM ré-analysés une quelconque toxicité hématologique, hépatique ou rénale.

A. Méthodologie de travail

La saisine a été validée lors de la réunion du bureau du HCB, le 21 décembre 2009. Pour répondre à cette demande, le CS s'est appuyé sur les compétences de trois de ses membres. Le document a été revu par le président et le vice président du CS, puis a fait l'objet d'une diffusion auprès de l'ensemble des membres du CS.

B. Commentaires sur la méthodologie statistique

Préambule : vers un traitement statistique plus convaincant

Comme le HCB l'a déjà signalé, non seulement le protocole mais aussi les analyses statistiques utilisées traditionnellement par nombre de pétitionnaires, y compris la société Monsanto, présentent certaines faiblesses qui interdisent de conclure avec suffisamment de certitude à l'absence de risques sanitaires et environnementaux liés aux OGM. Ces faiblesses sont aujourd'hui largement admises au-delà du HCB. En effet,

- L'AESA a pris conscience de la nécessité de revoir ses lignes directrices: http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa_locale-1178620753812_1211902768517.htm
- L'AFSSA a mis en place un groupe de travail de statistique dans le but de proposer de nouvelles méthodes pour le traitement des résultats des études de toxicité des OGM.
- Le 4^e séminaire Biosafenet, 12-15 janvier 2009 (Italie), avait pour thème "*The statistical design and analysis of field trials for assessing the risk associated with GM plants, with a focus on Non-Target Organisms*" et pour objectif de définir de nouvelles procédures statistiques d'évaluation des risques environnementaux liés aux OGM.
- L'ensemble des recommandations préconisées pour l'évaluation des risques environnementaux liés aux OGM est décrit dans un article paru à l'issue de ce séminaire, dans la revue Environmental Biosafety Research (Vol 8, n° 2) "*Statistical aspects of environmental risk assessment of GM plants for effects on non-target organisms*".

Le HCB a adopté ces nouvelles règles, qui devraient permettre d'améliorer l'évaluation des risques sanitaires et environnementaux liés aux OGM. Le HCB analyse systématiquement, et avec la même rigueur scientifique, toute étude prétendant démontrer l'absence ou la présence d'effets négatifs liés aux OGM.

Commentaires spécifiques à l'article traitant de la méthodologie statistique

L'étude de J. Spiroux de Vendômois *et al.* souffre des mêmes travers et des mêmes faiblesses que les études présentées par la société Monsanto dans son dossier de demande d'autorisation. Dans les deux cas, bien que l'interprétation des différences trouvées comme significatives diffère, les auteurs se bornent à établir si des différences observées entre groupes témoins et

groupes tests sont statistiquement significatives. Ces tests de comparaisons ont pour objectif de tester l'existence d'effets dus au régime, mais sans considérer la taille de ces effets. Or, tout changement de régime a obligatoirement un effet, éventuellement négligeable. La bonne question à poser serait : "l'effet de l'OGM est-il suffisamment important pour indiquer une potentielle toxicité ?". Les tests d'équivalence sont alors un outil pertinent, non pas pour répondre à cette question, mais pour évaluer les risques de se tromper en y répondant.

L'analyse présentée dans le dossier de la société Monsanto utilise des données historiques pour expliquer que les différences observées ne sont pas biologiquement significatives. Mais, la méthodologie statistique, peu rigoureuse, n'est pas recevable pour le statisticien.

L'étude statistique contenue dans l'article de J. Spiroux de Vendômois *et al.*, n'appelle pas non plus de longs commentaires car elle se limite, pour chacun des trois maïs étudiés, à effectuer de nombreux tests de comparaisons et des analyses en composantes principales. Même si la méthodologie statistique est parfois discutable, c'est essentiellement l'interprétation des résultats des analyses statistiques qui est tout à fait critiquable.

Ainsi :

- Les analyses en composantes principales montrent qu'il existe des différences physiologiques entre mâles et femelles... est-ce surprenant ? Qu'est-ce que cela est censé démontrer ?
- Les figures 3 à 7 présentent la variation de paramètres entre les semaines 5 et 14. Ainsi, les auteurs présentent pour le NK603, un seul paramètre, choisi parmi plusieurs centaines : la clairance de la créatinine. Ils notent une décroissance plus rapide chez le groupe OGM que dans le groupe témoin, mais elle converge dans les deux groupes à la semaine 14. Considérer les différences entre les semaines 5 et 14 peut être judicieux, à condition :
 - i) de mettre en œuvre une méthodologie statistique plus rigoureuse, considérant un modèle mixte : les effets fixes sont ici les paramètres de population, incluant d'éventuels effets sexe, régime, dose, etc., alors que les effets aléatoires modélisent la variabilité inter-sujets au sein de la population,
 - ii) de proposer une interprétation biologique convaincante (comme il est mentionné plus bas dans le paragraphe toxicologie) la créatinémie et l'urémie, qui sont liées à la fonction glomérulaire, augmentent habituellement en cas d'insuffisance rénale et non l'inverse. De la même façon, la clairance de la créatinine diminue en cas d'atteinte rénale, les variations relevées dans l'article ne suggèrent aucune toxicité, le groupe OGM ayant une filtration glomérulaire meilleure que le groupe non OGM à la semaine 5, les valeurs convergeant à la semaine 14.
- Calculer un grand nombre de p-values (*i.e.* degrés de signification¹), n'en retenir que certaines (celles qui correspondent à des différences supérieures à 5%) puis les analyser a posteriori en fonction du sexe ou de la dose peut avoir des effets pervers (ces problèmes de causalité en épidémiologie sont bien connus, voir par exemple, Gauvrit 2007). Conclure à un effet de l'OGM pour un seul sexe, un seul temps d'observation ou un seul niveau d'exposition (différents pour chaque paramètre considéré) signifie implicitement qu'il existe de nombreuses interactions entre le régime, le sexe, la dose et temps. Etant donné, la faible taille des échantillons, ce modèle est beaucoup trop complexe pour lui accorder la moindre valeur prédictive : cela va à l'encontre du principe de parcimonie qui privilégie les modèles « simples », avec peu d'interactions, aux modèles complexes.

¹ Probabilité que chaque différence observée ne soit pas due au régime mais seulement au hasard.

- Les résultats présentés dans cette étude concernant le MON863 ne sont pas nouveaux puisqu'ils ont déjà fait l'objet d'une publication en 2007 par Séralini *et al.*. Cette précédente étude comportait des erreurs méthodologiques. En particulier, les p-values calculées pour les comparaisons des courbes de poids étaient erronées et les différences annoncées comme très significatives² ne le sont en fait absolument pas (un calcul correct donne des p-values toutes supérieures à 0.20).
- D'autres remarques concernent des aspects plus techniques :
 - i) l'étude met en œuvre de très nombreux tests paramétriques et non-paramétriques ; tester par exemple la normalité de 10 données avec un test de Shapiro -peu puissant avec de petits échantillons- n'a pas beaucoup de sens. Ainsi, des données uniformément réparties seront considérées comme gaussiennes dans plus de 90% des cas!
 - ii) Il est correct de corriger des p-values par des techniques de type FDR, mais la méthode de Benjamini-Yekutieli suppose des hypothèses assez fortes qui n'ont pas de raison d'être vérifiées ici (il n'y a pas de corrélation systématiquement positives entre les différentes statistiques).

C. Commentaires spécifiques à l'article traitant de l'interprétation toxicologique

Dans leur analyse, à partir des données initiales de la société Monsanto, J. Spiroux de Vendômois *et al.*, tentent de convaincre que ces différences sont biologiquement significatives, mais les arguments invoqués ne sont pas recevables pour un statisticien et un toxicologue.

Observations générales

- Les auteurs notent qu'un certain nombre de paramètres (CYP 450, paramètres endocriniens) n'ont pas été pris en compte. Ces paramètres ne sont pas exigés par le protocole OCDE. Toutefois, un Groupe de Travail mis en place par l'AFSSA en mars 2009 fera prochainement des propositions afin d'améliorer la pertinence des paramètres pris en compte.
- Les auteurs font remarquer que le protocole OCDE exige 3 doses alors que l'OGM n'est évalué qu'à deux doses. Cette remarque fondée, se doit néanmoins de prendre en compte le rationnel du « choix de doses » dans les études de toxicité. Dans le cas présent, la dose maximale est imposée par le respect de l'équilibre alimentaire des apports nutritionnels (33% dans le cas de ces maïs). Une dose inférieure permet d'évaluer l'éventuelle relation entre dose forte et dose plus faible. La pertinence d'une troisième dose encore plus faible se discute au cas par cas.
- Les auteurs indiquent que les effets « délétères » sont moins importants au début de l'exposition qu'après un traitement plus prolongé. Cela dépend bien évidemment de la nature des éventuels effets toxiques et de la dose, certaines altérations pouvant se manifester dès les premières administrations. C'est notamment le cas pour des substances hépato- ou néphrotoxiques, produits chimiques ou métaux lourds, mais aussi plantes médicinales comme la Germandrée petit-chêne (Laliberté et Villeneuve, 1996) ou le thé vert (Santé Canada, 2007; Bonkovsky, 2006; Gloro *et al.*, 2005) qui a conduit à des greffes de foie ou les Aristoloches responsables de néphrotoxicité (Chen, 2000; FDA, 2001).

² "However, we clearly proved very significant differences in weight growths for both males and females", Séralini *et al.*, 2007

HAUT CONSEIL DES BIOTECHNOLOGIES

- Les auteurs mentionnent que les différences inter-sexes sont fréquemment utilisées pour rejeter des faits significatifs. Ce point de vue est totalement erroné. Si un événement est considéré comme biologiquement significatif pour un seul sexe, il est évidemment pris en compte. Si un événement est statistiquement significatif pour un seul sexe mais est non biologiquement significatif, le fait de ne pas être retrouvé pour l'autre sexe (ni statistiquement parlant, ni biologiquement parlant) permet d'affirmer l'absence de sens biologique puis toxicologique de ce phénomène, que l'on peut considérer isolé.
- Les auteurs écrivent que « *l'absence d'effet-dose linéaire est utilisé pour conclure à la sécurité de l'OGM, ce qui n'a pas de sens étant donné la mise en œuvre de 2 doses* » (Référence § 2.3. p 708). Le premier considérant de cette affirmation est faux. Ce qui est pris en compte est une éventuelle augmentation des effets observés entre dose faible et dose forte. Un effet à la dose faible, non confirmé à la dose forte, n'a guère de sens toxicologique. Ainsi, une baisse significative de l'albumine sérique après 14 semaines de traitement, peut faire évoquer un effet hépatotoxique. Toutefois, la seule baisse à la dose la plus faible et chez un seul sexe alors qu'à la dose la plus forte on observe un effet inverse non significatif dans les 2 sexes n'a aucune pertinence toxicologique (tableau 2 ligne 4, MON863 de l'article antérieur commenté (Séralini *et al.* 2007)).
- Bien que les auteurs reprennent à juste titre les arguments des toxicologues selon lesquels « *les signes de toxicité isolés ne constituent pas une preuve d'effets adverses sur la santé* », leurs conclusions ne reposent que sur l'interprétation de certaines modifications isolées de constantes hématologiques et biochimiques, sans qu'aucun lien ne soit fait avec d'autres paramètres clés de l'évaluation de la toxicité, comme les résultats des examens macroscopiques et histologiques par exemple.
- Les critères d'évaluation de l'hépatotoxicité, selon les publications de J. Spiroux de Vendômois, ne sont pas ceux des lignes directrices du « *Non-clinical guideline on drug-induced hepatotoxicity* » publié par l'EMA en 2008 (Cf. Guillemain 2009). La *guideline* de l'EMA indique en effet, « *qu'une augmentation sérique des enzymes hépatiques comme l'alanine aminotransférase (ALAT) et l'aspartate aminotransférase (ASAT), associée à celle de la bilirubine, sont actuellement les signes les plus pertinents pour juger d'une toxicité hépatique. Des signes macroscopiques et plus particulièrement microscopiques d'altérations permettent de confirmer et de préciser le type d'hépatotoxicité* ». Les lignes directrices précisent que « *des paramètres supplémentaires comme les protéines totales, albumine, triglycérides, cholestérol, glucose, urée, temps de thromboplastine activée (APTT) et temps de prothrombine (PT) peuvent être pris en compte pour évaluer la fonction de synthèse hépatique* ».
- Enfin, seuls des arguments d'ordre statistique sont mis en avant pour justifier les conclusions de cette étude. Or, il est important de rappeler la contribution de la statistique est d'être un outil d'aide à la décision et non pas un outil de décision ! Ce n'est pas la statistique qui permet de conclure si un OGM est dangereux ou non pour la santé humaine. La statistique est là pour aider le toxicologue à évaluer correctement les risques de se tromper en concluant sur l'absence ou la présence d'effets négatifs. La convergence d'événements non statistiquement significatifs pourrait tout autant conduire le toxicologue à juger d'une toxicité potentielle sur un tissu ou organe cible.

Analyse des données

Maïs MON863 : Comme pour le MON810, les auteurs indiquent que plusieurs différences rapportées ne sont pas statistiquement significatives, une fois la correction FDR appliquée. Mentionner des différences faibles comme le poids des animaux (environ 3%) qui ne sont pas statistiquement significatives ne présente alors aucun intérêt.

Alors qu'une augmentation des transaminases ALAT et/ou ASAT est considérée comme un marqueur dominant d'une hépatotoxicité cellulaire, la seule modification significative rapportée précédemment (Séralini *et al.*, 2007) est l'inverse, soit une diminution des ALAT à la concentration la plus faible de l'OGM, la dose forte étant par ailleurs sans effet, tant chez les animaux mâles que chez les femelles... À noter que les tableaux 1 et 2 de la publication (Spiroux de Vendômois *et al.*, 2009) ne citent nullement ces paramètres dominants, que ce soit pour le NK603 ou le MON810. Il est alors étrange de considérer comme une valeur d'alerte d'altération hépatique une augmentation de l'albumine sérique (tableau 2 ligne 3, MON863, 2007), alors que c'est l'inverse qui serait attendu... On remarquera, aussi que les valeurs observées ne sont pas très différentes, une moyenne à 4,850 g/dl pour le MON863 et 4,600 g/dl pour le maïs isogénique, quand dans le même temps les valeurs sont de 4,890 et 4,820 g/dl pour 2 variétés commerciales. On peut considérer que c'est ici faire abstraction de la relativité de la variation et de sa pertinence biologique.

Maïs NK603 : Une différence significative avec les maïs témoins (isogéniques et/ou les variétés de référence) est décelée pour 39 occurrences. Il y a seulement 23 différences supérieures à 5%, dont 18 chez les mâles, ce qui conduit les auteurs à conclure à un effet sexe – qui dépendrait d'une plus grande sensibilité des mâles. Une telle conclusion n'est pas recevable au plan toxicologique dans la mesure où sont additionnés des résultats hétérogènes sans la moindre interprétation de la vraisemblance toxicologique. On peut prendre comme exemple l'augmentation des éosinophiles à 5 semaines, suivie d'une réduction à 14 semaines, ou encore la chute inexplicite de l'urée sanguine. En effet, alors que la néphrotoxicité chronique se traduit habituellement par une augmentation de l'urée sanguine, le tableau 1 se rapportant au NK603 fait état d'effets significatifs aux 2 doses chez les animaux mâles, le sens de la variation étant l'inverse de ce qui est attendu en cas de néphrotoxicité chronique (tableau 1, ligne 6 *kidney*). A noter que cet effet est par ailleurs rapporté pour la seule semaine 5 et qu'il ne l'est pas à l'issue des 13 semaines de traitement, ce qui doit interpellier à minima tout toxicologue, quant au sens et aux conséquences biologiques d'une telle variation.

De plus, l'argument d'une relation d'un effet dose-dépendant apparaît seulement basée sur une plus grande fréquence de différences significatives à la plus forte dose quel que soit le temps d'observation), alors que les auteurs eux mêmes soulignent que « *l'absence de relation dose effet est inévitable puisque seulement 2 doses sont administrées* ». Enfin, aucune référence n'est faite aux données des examens histopathologiques, pourtant déterminants pour corroborer la toxicité au niveau des organes et tissus.

Maïs MON810 : Sur les 450 différences calculées, il est statistiquement attendu d'observer 22 ou 23 différences statistiquement significatives sous l'hypothèse nulle. En observer 29 pour le MON810 (dont seulement 15 supérieures à 5%) n'a rien de surprenant et ne démontre absolument rien. D'autre part, les auteurs reconnaissent que lorsqu'une correction FDR est appliquée au calcul des p-values, aucune des différences entre échantillons tests et échantillons témoins n'est statistiquement significative. Il est néanmoins légitime de s'interroger si ces différences non statistiquement significatives ont un sens biologique, mais les auteurs n'apportent absolument aucun élément qui mette en évidence une quelconque toxicité sur un tissu ou organe cible. Mentionner une baisse significative de l'albumine sérique à la dose forte du MON810 chez les animaux mâles (tableau 2, lignes 1 et 2 *liver*), alors qu'aucun autre paramètre biochimique n'est modifié (notamment les marqueurs

considérés comme dominants, ALAT et ASAT) et qu'aucune altération histologique n'est rapportée, ne permet en aucune façon de conclure à une toxicité hépatique.

De la même façon, mentionner une faible augmentation du poids des reins à la dose la plus faible pour un seul sexe (tableau 2, lignes 1 et 2 *kidney*), sans modification simultanée d'un ou plusieurs paramètres biochimiques et sans que cet effet ne soit retrouvé à la dose forte n'a aucune signification toxicologique. Il convient de noter que les auteurs avaient au contraire mis en avant la baisse de poids significative des reins, lors de l'étude du MON863 pour évoquer une néphrotoxicité, effets qu'ils n'ont d'ailleurs pas été observé lors d'études avec les hybrides MON863 x NK603 et MON863 x MON810 x NK603. Cela démontre que si des effets ponctuels se doivent d'être considérés, ils doivent également être impérativement rapprochés d'événements contribuant à la notion de faisceau d'arguments.

Les variations de la formule sanguine (*White blood cells* et *lymphocyte*) chez les femelles à la forte dose ne sont pas interprétables en l'état, du fait de variations positives puis négatives selon les doses. Ces variations sont observées à 5 semaines et non rapportées en fin d'étude. Quant aux variations de poids des organes, elles ne concernent que la dose la plus faible pour un seul sexe, sans corrélation à un quelconque effet biologique.

D. Synthèse et conclusion

L'approche développée dans l'article de J. Spiroux de Vendômois *et al.* se focalise sur les différences statistiques entre différents maïs génétiquement modifiés et des témoins isogéniques ou de variétés commerciales.

Dans cette publication, il n'est fait qu'un inventaire des différences, sans la moindre tentative d'interprétation biologique et toxicologique. Comme cela est souligné de manière récurrente par les institutions internationales chargées de l'évaluation des risques toxicologiques, une différence statistique significative ne conduit pas nécessairement à la conclusion de l'existence d'un désordre biologique. En conséquence, l'argument qui consiste à dénombrer des écarts significatifs entre animaux exposés et animaux témoins n'est pas recevable. De plus, les "écarts" constatés ne portent le plus souvent que sur un seul sexe, un seul temps d'observation ou un seul niveau d'exposition, sans la moindre tendance à relier la variation à une intensité et une durée d'exposition. Aucune hypothèse n'est avancée pour démontrer que ces variations selon le sexe traduisent un effet dépendant du sexe en relation avec une perturbation endocrinienne. Qui plus est, certaines variations citées dans les publications vont dans le sens inverse de ce qui est habituellement considéré pour juger d'un effet toxique, notamment sur le foie ou les reins.

L'ensemble des approximations, insuffisances ou erreurs d'interprétation de l'article de J. Spiroux de Vendômois *et al.*, ne permet nullement de conclure à un quelconque effet hématologique, hépatotoxique ou néphrotoxique des trois OGM qui ont fait l'objet d'une ré-analyse à partir des données initiales du pétitionnaire.

En conclusion, le HCB indique que l'étude de Spiroux de Vendômois *et al. de* 2009, comme une étude précédente (Séralini *et al.*, 2007), n'apporte aucun élément scientifique recevable susceptible d'imputer aux trois OGM ré-analysés une quelconque toxicité hématologique, hépatique ou rénale.

Nota bene :

On notera également que l'absence de conflit d'intérêt des rédacteurs, qui est mentionnée en fin d'article, pourrait être discutée. Au 5 janvier 2010, l'organisme de rattachement des auteurs continue d'afficher sur son site public des résultats d'études, comme celui de l'étude

Autrichienne de novembre 2008, prétendant démontrer des effets négatifs du MON810 sur la reproduction, alors que ces résultats ont été reconnus comme erronés par les auteurs de l'étude eux-mêmes.

Références bibliographiques :

Bonkovsky, H. L. (2006). « Hepatotoxicity associated with supplements containing Chinese green tea (*Camellia sinensis*) ». *Ann Intern Med*, 144, 68-71.

Chen, J. (2000). Nephrotoxicity associated with the use of *Aristolochia* ». *Herbal Gram*, 48, 48-49.

EMA: *Non-clinical guideline on drug-induced hepatotoxicity*
EMA/CHMP/SWP/150115/2006, 24 January 2008.

Environmental Biosafety Research (Vol 8, n° 2) "*Statistical aspects of environmental risk assessment of GM plants for effects on non-target organisms*"

Food and Drug Administration (2001). *FDA warns consumers to discontinue use of botanical products that contains aristolochic acid*. U.S. Food and Drug Administration.

Gauvrit, N. (2007), *Statistiques, Méfiez-vous !* Paris : Ellipses

Gloro, R. et coll. (2005). « Fulminant hepatitis during self-medication with hydroalcoholic extract of green tea. ». *Eur J Gastroenterol.Hepatol.*, 17, 1135-1137.

Guillemain J. Evolution des protocoles et critères de preuve dans les tests toxicologiques. Colloque INRA « Les OGM face aux nouveaux paradigmes de la biologie, Paris, février 2009.

Laliberté, L. et Villeneuve, J. P. (1996). Hepatitis after the use of germander, a herbal remedy. *CMAJ*, 154, 1689-1692.

Santé Canada (2007). « Extrait de thé vert (Green Lite) : lien soupçonné avec une hépatotoxicité ». *Bulletin canadien des effets indésirables*, 17.

Séralini G.E., Cellier D., Spiroux de Vendômois J. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* (2007). New analysis of a rat feeding study with a genetically modified maize reveals signs of hepatorenal toxicity. 52, (4) pp 596-602.

Spiroux de Vendômois J., Roullier F., Cellier D., Séralini, G.E. Aison of the effects of three GM corn varieties on mammalian health. *Int. J. Biol. Sci.*, 2009, 5(7), 706-726.