

Réponse à
« l'analyse réalisée le 30 janvier 2008 par la Société Monsanto de
l'avis sur la dissémination du MON 810 sur le territoire français
rendu par le Comité de Préfiguration d'une Haute Autorité sur les
Organismes Génétiquement Modifiés ».

Document rédigé par le professeur Yvon Le Maho,
Contact scientifique désigné auprès de l'AESA

Résumé

Le comité de préfiguration d'une Haute Autorité sur les organismes génétiquement modifiés composé de nombreux scientifiques français aux compétences diverses a rendu le 9 janvier 2008 un avis soulevant de nombreuses interrogations quant aux impacts potentiels du MON 810 sur l'environnement et la santé humaine et animale. En réponse à cet Avis, la société Monsanto en a discuté la validité du fait qu'il s'appuyait sur un nombre limité de publications. On ne peut cependant négliger la portée de certaines publications récentes sous prétexte que leurs résultats diffèrent de celles des publications antérieures. Ce serait oublier le caractère évolutif des processus biologiques. De plus les nombreuses interrogations soulevées par le comité persistent et sont confortées par les publications les plus récentes.

La plus grande prudence et un approfondissement des connaissances scientifiques se révèlent notamment indispensables sur les points suivants.

La dissémination :

Comme l'avait indiqué le CPHA des travaux récents ont permis de montrer que la dissémination du pollen peut se faire à grandes distances (de l'ordre de plusieurs dizaines de kilomètres). Or le maïs est particulièrement sensible à la pollinisation croisée et il a été démontré que l'hybride commercialisé produit plus de pollen que les lignées parentales. Le risque d'une pollinisation croisée ne peut être négligé, d'autant plus qu'il est renforcé par l'intervention des insectes pollinisateurs.

L'apparition de résistances sur les ravageurs cibles :

Le maïs MON810 a la propriété de produire la molécule insecticide Cry1Ab à grande échelle et de manière permanente. Ce schéma de sécrétion présente des conditions très favorables à l'apparition de résistance chez les ravageurs. Ce problème est reconnu par l'entreprise elle-même.

Même s'il est vrai qu'aujourd'hui la résistance à la molécule Cry1Ab n'a pas encore été observée sur les ravageurs primaires, elle l'a été d'après des études récentes dans des populations de ravageurs secondaires. Ces faits font redouter qu'un tel phénomène soit sur le point de s'opérer et qu'il devienne problématique dans les années à venir. Il a en effet déjà été constaté une apparition de résistance à la protéine Cry1Ac et il a été évalué qu'il faudrait mettre en place des zones refuges sur plus des surfaces pouvant aller jusqu'à 70% des régions où le maïs OGM est cultivé pour empêcher ce phénomène. .

Les effets sur la faune non cible

La persistance de la protéine Cry1Ab dans le sol jusqu'à 350 jours après la mise en culture ainsi que dans les milieux aquatiques, pose des interrogations sur ses impacts éventuels sur de si longues périodes sur la faune présente dans ces milieux. A cet égard de récents résultats sont préoccupants. Ainsi des variations de poids ont été observées chez des lombrics exposés à la molécule, ainsi que des effets sur des populations de coléoptères et daphnies ou encore des effets néfastes sur des parasitoïdes. Ces résultats doivent inciter à la prudence et à favoriser des études à long terme prenant en compte les durées de persistance de la molécule dans les différents milieux.

Les effets sur la santé humaine :

La protéine Bt produite naturellement par le bacille et celle produite par le maïs MON810 n'ont pas les mêmes séquences primaires. La protéine produite par le maïs MON810 peut en outre être modifiée par addition de phosphates N-acétylglucosamine ou

d'hexoses qui peuvent modifier sa conformation spatiale ainsi que ses caractéristiques fonctionnelles et donc son pouvoir pathogène éventuel. A ce jour aucun travail scientifique ne permet d'affirmer l'innocuité pour la santé de ces plantes transgéniques, cela d'autant plus qu'il a été montré récemment que la protéine Cry1ab engendre une réponse immunitaire chez le modèle rat.

Les considérations socio-économiques

Les arguments de réduction de l'utilisation de pesticides sur les champs OGM avancés par l'entreprise portent essentiellement sur des données ne concernant pas le MON810. D'autres publications montrent au contraire un accroissement de l'usage des pesticides ou herbicides après quelques années ; par exemple, il a été constaté que l'utilisation des plantes Round Up Ready avait entraîné une multiplication par 15 des quantités de Round Up aux États-Unis ; à cela vient s'ajouter la nécessité de traitements pesticides complémentaires en cas de forte invasion de ravageurs, ou pour repousser les ravageurs secondaires devenus résistants. En fonction de ces éléments, une analyse socio-économique prenant en compte l'augmentation de l'utilisation des produits phyto-pharmaceutiques apparaît aujourd'hui essentielle.

Argumentaire

L'Avis rendu le 9 janvier 2007 par le Comité de Préfiguration de la Haute Autorité (CPHA) sur les OGM a été validé point à point par l'ensemble des membres présents. Ces derniers comprenaient des scientifiques de toutes disciplines, des représentants des agriculteurs, des consommateurs, des semenciers, des usagers du système de santé, des associations environnementalistes, des représentants des Maires de France, des Départements de France, des Régions de France, du Sénat et de l'Assemblée Nationale.

Par sa composition, le Comité de Préfiguration de la Haute Autorité (ci-après dénommé « le CPHA ») a entraîné un élargissement des problématiques traitées par rapport à des comités d'experts en général davantage centrés sur leurs seules disciplines. Cet élargissement répondant au besoin de prendre en compte également les impacts économiques, éthiques et sociaux des OGM Sa composition ne rend pas le CPHA moins compétent au plan scientifique que la CGB à laquelle l'entreprise Monsanto (ci-après dénommée « l'entreprise ») fait référence à plusieurs reprises dans son analyse comme argument d'autorité, dans la mesure où les mêmes disciplines scientifiques y sont représentées.

Par ailleurs, par rapport aux affirmations peu nuancées de l'entreprise, le CPHA a émis un Avis soulevant de multiples interrogations. Toutes subsistent, comme par exemple sur l'effet des plantes transgéniques sur les lombrics, et sur la faune du sol en général. Pour ce qui concerne les tests de comparaison en champs des densités des insectes dans les champs de maïs Bt versus non Bt, la difficulté permanente reste le raccourci systématique selon lequel l'absence d'effet significatif mis en évidence est interprétée comme une absence d'effet, en ne discutant que rarement de la puissance des tests réalisés.

Le CPHA n'a pas par ailleurs remis en cause le fait que les maïs Bt aient eu un impact moindre que les insecticides sur l'environnement : l'Avis cite d'ailleurs la référence de Marvier et al. 2007. Mais s'il est vrai que les quantités d'insecticides utilisés ont initialement été réduites (si l'on ne tient pas compte de la toxine insecticide Bt produite par la plante, qui reste à mieux quantifier), plusieurs sources émanant de différents pays (USDA, INTA) ou d'études menées sur divers continents (Chine, Inde -Qayum (2005)-) indiquent des augmentations parfois considérables par la suite des produits chimique épandus, y compris par rapport aux quantités utilisées sur les cultures conventionnelles antérieures. Pour le maïs, l'augmentation a déjà été constatée à partir de 2002 ; Parallèlement, les données du Ministère de l'Agriculture des Etats-Unis montrent que de 1994 à 2005, les plantes RoundUp Ready de Monsanto ont provoqué une multiplication par quinze des quantités de glyphosate utilisées (Benbrook (2001) et (2003)).

Le CPHA a aussi relevé l'insuffisance technique et numérique des études présentées, aussi bien dans le domaine des avantages économiques annoncés que dans celui de l'innocuité affirmée des plantes transgéniques pour la santé humaine et animale.

- Par sa composition de scientifiques et de membres divers de la société civile, le CPHA a entraîné un élargissement des problématiques traitées.
- Au plan scientifique, le CPHA avait les mêmes compétences que la CGB ou l'AESA.mais rassemblait en sus des experts du monde socioéconomique.
- Par son avis le CPHA a soulevé de nombreuses interrogations qui subsistent toutes encore aujourd'hui du fait des insuffisances relevées dans les études existantes.

➤ **Sur les considérations générales de l'analyse de l'entreprise :**

Le fait que la liste de références ne représente qu'une toute petite fraction de l'ensemble des travaux réalisés sur les différents sujets évoqués est simplement lié au fait que l'Avis a résumé plus d'un mois de travaux de recherche et de compilation par les membres du CPHA. Pour chaque point principal évoqué dans l'Avis, seules quelques références jugées comme les plus pertinentes avaient été retenues. Par souci de simplicité, les références avaient été simplifiées en se limitant aux noms d'auteurs et aux années. On trouvera la liste de ces références complétées en annexe. Les quelques inévitables erreurs lors de la transmission de ces références par les membres du CPHA ont évidemment été corrigées.

Selon l'entreprise, c'est l'ensemble des publications depuis 1988 dont il faudrait tenir compte pour se faire une opinion sur l'existence éventuelle de risques. Cela signifie-t-il qu'en cas de résistance apparue récemment de la part d'un ravageur, il faudrait prendre en compte toutes les publications des années antérieures en les considérant comme des faits atténuant la portée des derniers résultats obtenus ? C'est oublier le caractère évolutif des processus biologiques, comme c'est évidemment le cas pour l'apparition de la résistance à une toxine produite par une plante transgénique.

Egalement selon l'entreprise, le CPHA aurait du réaliser une approche « structurée » de l'évaluation des risques, qui nécessite à la fois d'identifier un danger potentiel et de déterminer la probabilité qu'il se réalise. L'évaluation des risques est un processus complet qui n'est pas nécessairement intégralement mis en oeuvre par les pouvoirs publics ou les décideurs, notamment lorsqu'il s'agit de risques dont on ne connaît pas ou mal la cinétique de développement dans l'environnement, ou s'agissant de risques sanitaires lorsqu'on connaît mal l'exposition de la population ou la relation dose réponse.. Se pose également la question de risques non avérés ou pour lesquels des doutes peuvent être légitimement émis ou totalement inattendus : sur ce point, l'entreprise ne semble pas tenir compte de l'expérience des pathologies liées aux maladies à prions, comme la maladie de Creutzfeldt-Jacob (MJC) ou la maladie de la vache folle (ESB). Ces épisodes ont montré que les risques sanitaires inhérents aux nouveaux procédés agronomiques et industriels ont clairement été sous-estimés dans le passé, comme le montre la publication « Signaux précoces, leçons tardives » de l'Agence Européenne pour l'Environnement, et doivent donc être reconsidérés avec plus de sérieux. Il faut rappeler que, s'agissant d'un produit OGM soumis à autorisation en raison des risques potentiels qu'il peut présenter, c'est à l'entreprise qui met sur le marché ce produit, d'évaluer ces risques potentiels identifiés par le CPHA et de confirmer l'innocuité du produit. Le CPHA a par conséquent été parfaitement dans son rôle en exprimant ses doutes sur la capacité des études et connaissances actuelles à étayer valablement les affirmations d'innocuité que défend l'entreprise.

- Le nombre limité de références de l'avis répondait à une volonté de concision mais faisait suite à un travail de synthèse de plusieurs semaines par les experts.
- Les connaissances et techniques biologiques évoluant en permanence les résultats scientifiques récents ne peuvent pas être réfutés seulement sur le fait qu'ils divergent de résultats antérieurs.
- La mauvaise connaissance de la cinétique de développement des risques liés aux OGM ainsi que l'éventualité de risques non avérés ou inattendus, ne permettent pas d'en réaliser une évaluation correcte.

→ Les arguments généraux avancés par la Société Monsanto ne permettent donc pas de réfuter le travail du CPHA, qui souligne en particulier le manque de connaissances sur les risques potentiels liés aux OGM.

I. Le comité de préfiguration a souligné la publication de plusieurs faits scientifiques nouveaux qui concernent l'impact du MON 810 sur l'environnement, la santé humaine, l'économie et l'agronomie.

➤ **Sur la dissémination :**

L'Avis du CPHA fait bien état de résultats nouveaux sur la dissémination du pollen de maïs MON 810 à des distances kilométriques et sur la réalité d'une pollinisation croisée à longue distance des champs de maïs transgéniques.

En effet, on compte plus de 1500 publications scientifiques depuis 1998 sur la dissémination du transgène de maïs et les problèmes de coexistence entre cultures transgéniques ou non. Les travaux montrent à la fois la grande variabilité de la dispersion et le fait qu'elle peut survenir sur de très grandes distances (plus de 50 km par exemple), notamment lorsque des cours d'eau traversent des champs de culture transgénique (Klein et al., 2003, Rosi-Marshall et al., 2007, Brunet 2006, Quist et Capella, 2001). Or la production de semences de maïs est particulièrement sensible à la pollinisation croisée (Messéan et al. (2006)). Il a été avancé que la plupart des variétés de maïs cultivées sont des hybrides et qu'elles sont produites dans des champs où la quantité de pollen émise est sensiblement plus faible que dans les productions de graines. En moyenne, du fait des plantes castrées et stériles, seule une plante sur trois dans un champ de production de semences émet du pollen. Les plantes femelles sont par ailleurs plus sensibles au pollen extérieur du fait qu'elles sont séparées des plantes mâles. Enfin, l'hybride commercialisé produit plus de pollen (de 9.6 à 11.3 millions de grains par plante ; Uribe-larrea et al., 2002) que les lignées parentales de l'hybride (0,5 à 3 millions de grains par plante ; Fonseca et al., 2003).

Il faut également tenir compte de la dissémination de pollen génétiquement modifié par les insectes pollinisateurs. Comme cela a par exemple été constaté par huissier en France et rapporté au tribunal, un tel pollen a ainsi été trouvé en proportion importante (environ 40%) dans des ruches situées à plus d'un kilomètre d'un champ de maïs MON 810 (Chambre d'Agriculture d'Agen, 2006, et atelier OGM Grenelle 2007).

En fait, l'entreprise ne semble pas avoir pris en compte l'échelle européenne des territoires, très différente de celle du continent Nord américain. Or, l'interaction entre MON810 et les agrosystèmes environnants serait évidemment beaucoup plus prégnante à l'échelle européenne où les exploitations agricoles sont de petite taille et plus diversifiées (Knols et Dicke, 2003).

Du fait de la plus grande diversité biogéographique, MON810 est également susceptible d'avoir des impacts écologiques très différents (Lang et al., 2007). Or, comme le recommande expressément le Protocole de Carthagène sur la biosécurité, les études de risques doivent prendre en compte cette échelle biogéographique régionale.

Enfin, du point de vue des filières telles que celles de l'agriculture biologique ou des usages spécifiques comme la semoulerie, la coexistence à l'échelle locale est « techniquement impossible » et « en cas de très grande densité de maïs, la séparation géographique entre cultures OGM et cultures conventionnelles apparaît donc être la solution techniquement et économiquement raisonnable » (Messéan et al., 2006). Cependant, même dans ce cas, la présence fréquente (17 à 46% des lots) de graines génétiquement modifiées non désirées dans les livraisons de semences de maïs conventionnel venant de pays tiers, même doté d'une structure agraire à très grandes mailles, montre une sécurisation insuffisante des circuits de production, de stockage et de transport (2006 : services de protection des végétaux et service des douanes). Or la durée de vie des graines sur le sol est de un à deux ans pour le maïs, ce qui induit lors de rotations ou de retour à du maïs conventionnel des délais d'apurement des terres de l'ordre de ceux de la conversion biologique, c'est-à-dire trois ans (Messéan et al., 2006).

Les éléments suivants ont été mis en évidence pour le maïs :

- Dissémination à distance kilométrique
- La production de semence de maïs est particulièrement sensible à la pollinisation croisée
- L'hybride commercialisé produit plus de pollen que les lignées parentales
- La dissémination du pollen GM par les insectes est un fait constaté

→ Ces éléments réunis montrent que le phénomène de contamination accidentelle ne peut être négligé. Sur le territoire européen où les territoires sont beaucoup plus morcelés et les structures agraires beaucoup plus réduites qu'aux Etats unis, une dissémination aura inévitablement des impacts plus grands sur les agro-écosystèmes.

➤ **Apparition de résistance chez les ravageurs**

La culture de maïs et de coton Bt, avec une production constante de la toxine par tous les organes de la plante modifiée, a atteint une surface totale d'environ 40 millions d'hectares dans le monde (James, 2006), offrant ainsi aux ravageurs une opportunité de développement de résistances à des toxines jamais atteinte auparavant. En outre, les expériences relatives au développement des résistances aux antibiotiques ou aux divers pesticides montrent que ce développement a lieu d'autant plus efficacement que les espèces cibles sont exposées à des quantités faibles et continues de substances ; c'est la raison pour laquelle, par exemple, la consommation d'antibiotiques chez l'homme est encadrée pour ne pas accélérer l'extension constatée des résistances. Or la sécrétion continue de Bt produit justement des conditions favorables à la diffusion de résistances. En outre, du fait qu'elles ont un spectre d'action censé être beaucoup plus ciblé que les xénobiotiques, les toxines Bt constituent des protéines insecticides de grande qualité et ceci explique qu'elles soient considérées comme « bien public » aux USA. Les produits insecticides à base de toxine Bt sont également largement utilisés en Europe. Eu égard à la gravité des conséquences qu'aurait par conséquent le développement d'une résistance aux toxines Bt chez les ravageurs, l'EPA (l'Environmental Protection Agency) a imposé en 1999 la stratégie de zones refuges non dévolues aux plantes transgéniques pour en retarder l'échéance. Cette stratégie repose sur l'idée que les allèles de résistance qui apparaissent chez les ravageurs vivant sur plantes transgéniques correspondent à un caractère récessif ; le développement de la résistance serait donc ralenti par l'hybridation des ravageurs avec des individus n'ayant pas développé de résistance car vivant sur des plantes non transgéniques.

L'entreprise, tout en reconnaissant le risque que cette résistance apparaisse, cherche à le minimiser en s'appuyant sur l'efficacité des refuges et de l'effet des hautes doses de toxines. Un premier problème, comme cela a été montré récemment (Nguyen et Jehle, 2007), est que les niveaux de toxines des plantes transgéniques peuvent varier considérablement à l'intérieur d'un champ comme d'un champ à l'autre. Selon l'entreprise, à ce jour aucune espèce de ravageur principalement ciblée par le maïs Bt MON810, c'est-à-dire la pyrale du maïs, *Ostrinia nubilalis* et la sésamie, *Sesamia nonagroides*, n'a développé de résistance particulière à la toxine produite par ce maïs (Sivasupramaniam et al., 2007). Or il est extrêmement difficile de tirer une telle conclusion de ces études, car cette absence de résistance peut avoir trois origines, non exclusives. La première pourrait effectivement être que les zones refuges mises en place pour ralentir le développement de la résistance sont réellement efficaces. Cependant, une autre explication pourrait être une faible fréquence initiale de résistance, de telle sorte que même si la fréquence des allèles de résistance a augmenté, elle est encore trop faible pour que l'on puisse observer en champs des individus résistants. En d'autres termes, la résistance serait bien en train de se développer mais les individus résistants seraient encore trop rares pour être détectés en champs. Une troisième possibilité pourrait être une grande importance du coût de la résistance, c'est-à-dire de la réduction de la valeur sélective des individus porteurs des allèles de résistance; ceci limiterait évidemment la vitesse de sélection des allèles de résistance. Mais les résultats présentés ne peuvent aucunement permettre d'éliminer l'hypothèse la plus défavorable.

Comme l'indique très justement l'entreprise, pour que la résistance en plein champ à un produit insecticide mène à la baisse d'efficacité du produit, il faut une haute fréquence (plus de 30% d'insectes résistants dans une population). Justement, le risque est bien réel, comme le prouve la nouvelle revue que vient de faire paraître l'équipe de Bruce Tabashnik de l'Université d'Arizona (Tabashnik et al., 2008). Cette revue, qui est donc postérieure à l'analyse par l'entreprise de l'avis du CPHA, démontre l'apparition de phénomènes de résistance liée à un caractère non récessif chez *Helicoverpa zea* dans l'Arkansas et le Mississippi pour les cotonniers transgéniques utilisant la toxine Bt Cry1Ac. Les zones refuges n'ont donc fait que retarder l'apparition de la résistance. Si la situation est restée sous contrôle, c'est notamment parce que des pesticides ont été utilisés : en effet, la toxine CryAc seule n'est pas suffisante face à des populations importantes du ravageur (US EPA, 1998 et Jackson et al., 2004). L'explication de l'apparition plus rapide d'une résistance en Arkansas et au Mississippi pourrait être la plus faible proportion de zones refuge (39%) qu'en Caroline du Nord (82%). Ainsi on pourrait considérer en ce qui concerne le maïs MON 810 que la surface des zones refuge correspondant à la totalité des surfaces cultivées en maïs non OGM devrait être au minimum de 70 à 80% de la surface totale cultivée en maïs OGM et non OGM afin d'éviter de favoriser l'apparition de résistances sur le long terme. Outre le fait que l'on peut s'interroger sur la possibilité d'imposer effectivement une limitation des surfaces cultivées en MON 810 à une proportion de 20 à 30% des terres cultivées afin de préserver une proportion de zones refuge suffisante, cela pose le problème de la cohabitation entre les différentes filières. A l'échelle très morcelée des territoires en Europe, il est difficile d'imaginer que l'on doive compter sur l'agriculture biologique pour procurer les zones refuge nécessaires au ralentissement du développement de la résistance des ravageurs aux toxines Bt induite par les plantes transgéniques.

Qui plus est, comme l'a rapporté le CPHA dans son avis, des faits nouveaux montrent que l'on a bien déjà une résistance à la toxine du maïs Bt MON810 chez des ravageurs qui sont considérés aujourd'hui comme des cibles secondaires. Huang et al. (2007) ont trouvé des allèles de résistance à Cry1AB dans une population d'insectes foreurs de la canne à sucre, résistance qui pourrait être favorisée par la sécrétion constante de la toxine Bt par la plante, tandis que Van Rensburg (2007) a montré que les populations d'un lépidoptère africain foreur de graminées, *Busseola fusca*, qui vivent sur du maïs Bt ont tendance à être plus tolérantes à la toxine Cry1AB que les insectes des zones agricoles où le maïs Bt n'est pas utilisé. Il se pourrait dans ce cas qu'il y ait une mauvaise application de la stratégie des zones refuges destinées à retarder le développement d'une résistance par les ravageurs, cette mauvaise application étant induite par un réflexe économique, donc sans

doute généralisable, de l'agriculteur ; mais, malheureusement, l'étude n'indique pas si cette résistance évolue. Par contre, pour le cotonnier, GuoPing et al. (2007) mettent bien en évidence une augmentation de la résistance telle qu'elle devrait poser des problèmes agronomiques dans un délai de 11 à 15 ans. Le fait que ces phénomènes de résistance concernent le cotonnier ou des insectes non présents en Europe peut être simplement lié au fait que les surfaces de culture des plantes transgéniques utilisant des protéines Bt sont encore peu répandues en Europe. Ils doivent en tout cas inciter à la plus grande prudence compte tenu de la grande importance patrimoniale ces protéines Bt.

En outre, comme les ravageurs primaires sont principalement ciblés par les plantes transgéniques, un autre fait nouveau est que l'on observe l'émergence de ravageurs secondaires devenus ravageurs primaires, notamment chez le cotonnier (Wang et al., 2006). Va donc également se poser la question de l'utilisation accrue de pesticides pour contrôler ces nouveaux ravageurs primaires.

- Comme le reconnaît aujourd'hui l'entreprise, l'apparition d'une résistance chez ravageurs est inéluctable et l'objectif doit donc être d'en minimiser l'importance.
- Au vu des phénomènes de résistance apparaissant déjà pour le coton Bt, pour limiter l'apparition de ces phénomènes, il faut être prêt à envisager jusqu'à 70 à 80% de zones refuges dans les régions où le maïs OGM est cultivé.
- L'apparition de résistance au MON810 est avérée pour des ravageurs jusqu'à présent considérés comme secondaires et qui peuvent donc devenir des ravageurs primaires.

→ Du fait des grandes qualités de la protéine Bt et donc de son grand intérêt public, la résistance attendue des ravageurs primaires pose un sérieux problème.

➤ **Effets sur la faune non cible.**

L'affirmation catégorique de l'entreprise, rappelée page 8 de son analyse, selon laquelle « la protéine Cry1Ab exprimée dans MON 810 ne représente pas de danger pour des organismes autres que certains lépidoptères » excède manifestement la portée des expériences et observations sur lesquelles elle s'appuie. Elle est également très imprécise quant à ses conséquences sur le fonctionnement des écosystèmes, notamment par rapport aux systèmes prédateurs /proies. Les conséquences ne sont évidemment pas les mêmes si la protéine exprimée est efficace contre le ravageur cible ou sur la faune non cible, dont en particulier les prédateurs des ravageurs cible.

Plus d'un millier d'articles ont été publiés en près de dix ans sur les effets des cultures transgéniques sur les organismes non cibles, dont plus de 200 sur le maïs transgénique. Malgré cette abondante littérature, la plupart des informations disponibles portent sur des espèces non européennes, pour les mêmes raisons que précédemment, et demanderaient à être approfondies. Dans ce contexte, l'entreprise trouve surprenant que l'Avis du CPHA se fonde sur des espèces non européennes, comme par exemple le grand Monarque. C'est paradoxal dans la mesure où à l'inverse, L'entreprise n'hésite pas à utiliser nombre d'arguments concernant une faune non européenne pour minimiser l'impact des plantes transgéniques sur la faune non cible. Du fait de l'insuffisance des informations pour la faune européenne, le CPHA n'avait guère d'autre choix que de s'appuyer sur l'expérience antérieure des régions ayant déjà utilisé sur plusieurs années du MON 810. Eu égard au grand rôle des invertébrés dans le fonctionnement des écosystèmes, il est regrettable que la demande d'autorisation de dissémination des plantes transgéniques en Europe n'ait pas été précédée par une étude rigoureuse de leur impact sur ces derniers. Les connaissances sont clairement insuffisantes, ainsi sur l'éventuel impact aux différentes étapes du développement

des insectes pollinisateurs. Le CPHA a en outre jugé certains faits nouveaux comme suffisamment inquiétants pour introduire un sérieux doute sur l'innocuité du MON810 sur l'environnement.

C'est par exemple le cas pour les lombrics (Zwahlen et al., 2003), pour lesquels une diminution de 18% du poids a été observée après 200 jours. Comme l'indiquent les auteurs, il faudrait reprendre une telle étude sur un temps plus long, puisque d'après Saxena et al. (2002), la toxine Cry1AB peut encore se trouver sous sa forme insecticide après 350 jours. Par contre, les contre-exemples fournis par l'entreprise pour les lombrics se limitent à des durées d'études de l'ordre d'une centaine de jours (pages 17 à 18 de l'Analyse). En fait, les transprotéines se fixent dans les particules du sol et leur rémanence dépend de la constitution physicochimique de ces particules (Pagel-Wieder et al., 2007) ; elle est donc très liée aux caractéristiques des différents sols, ce qui suggère que l'évaluation initiale devrait être demandée dans différents contextes pédologiques. Les lombrics ingèrent de la terre et on mesure en fait l'incroyable faiblesse des études et connaissances disponibles lorsque l'on constate que l'on ne sait rien de l'impact de la toxine Cry1AB sur la longévité des lombrics, le temps nécessaire pour qu'ils arrivent à maturité, leur fertilité, la probabilité de survie des immatures et de longévité des adultes. Ce manque d'études et de connaissances est préoccupant si l'on prend en compte le rôle essentiel des lombrics dans la décomposition des litières et la structure des sols, et cela indépendamment des modes de culture (labour, non labour...) qui ont également un impact important sur les populations de lombrics (Krogh et al. (2007).

De même, l'affirmation de l'entreprise selon laquelle le MON810 présente un risque négligeable sur les organismes non cibles ne repose sur aucun fondement scientifique ; en effet, pour étayer une affirmation d'une telle généralité, des études approfondies auraient dû être menées au moins sur d'autres invertébrés qui jouent un rôle essentiel dans le fonctionnement des agroécosystèmes. Dans la plupart des travaux réalisés en champs, et notamment ceux cités par l'entreprise, les auteurs insistent sur l'impossibilité de conclure à l'absence d'effets des toxines Bt sur les espèces non cibles, comme par exemple Bourguet et al (2002). Il en est de même pour des arthropodes étudiés en Hongrie, Arpas et al. (2005) concluant après 3 ans d'investigation que l'innocuité du MON810 n'avait pas pu être démontrée. Parce qu'elle est interprétée comme liée à une moindre valeur nutritionnelle de ses proies lorsque celles-ci sont nourries avec du maïs MON810, la plus grande mortalité du coléoptère *Poecilus cupreus* observée par Meissle et al. (2005) est également citée par l'entreprise comme un "argument de poids" indiquant l'absence d'effets sur les organismes non cibles. En fait, pour Zwahlen et Andow (2005), un impact sur l'abondance des populations de ce coléoptère reste possible. Enfin, pour les coléoptères des champs de maïs MON810, Szekeres et al. (2006), non cités par l'entreprise, indiquent que l'absence de résultats significatifs sur les petites surfaces agricoles étudiées ne permet pas de tirer des conclusions pour de plus grandes surfaces. En outre, les effets positifs indiqués par l'entreprise pour les plantes transgéniques concernent des surfaces sans utilisation de produits phytosanitaires. Il n'y est donc pas tenu compte de la nécessité d'utilisation de pesticides en complément des plantes transgéniques lorsque les populations de ravageurs primaires sont importantes, ou qu'elles commencent à développer une résistance ou encore qu'il faut contrôler les ravageurs secondaires non cibles qui risquent de devenir des ravageurs primaires. Or nous avons vu précédemment que tel était bien le cas en pratique.

Comme les coléoptères, qui sont les invertébrés les plus abondants dans les agroécosystèmes européens, les parasitoïdes ont un rôle essentiel en tant qu'ennemis naturels des ravageurs des cultures de maïs.

Les résultats défavorables des études de Vojtech et al. (2005) et Meissle et al. (2005) pour des parasitoïdes (cocons de taille réduite, temps de développement plus grand, mortalité accrue lorsque les larves se nourrissent de MON810) ne sont pas discutés par l'entreprise. Pourtant, rien ne permet d'exclure un effet direct de la toxine Bt sur ces larves. Mettant en évidence encore plus récemment des effets défavorables du MON810 aussi bien sur les larves de parasitoïdes que sur des adultes, et cela malgré de faibles niveaux de toxine Bt, Ramirez-Romero (2007) ont conclu

qu'ils pouvaient effectivement être liés à un impact direct et qu'un tel risque justifiait une étude plus approfondie eu égard au rôle majeur des parasitoïdes contre les ravageurs.

En sus des travaux cités dans son avis par le CPHA, Schmidt et al. (2004) rapportent une toxicité inattendue de Cry1AB chez la coccinelle *Adalia bipunctata*. Il convient évidemment d'en rechercher la cause. De même, pour ce qui concerne les travaux de Harwood et al. (2005) cités par le CPHA dans son avis, ces faits nouveaux montrent que des arthropodes herbivores non cibles et des arthropodes prédateurs ingèrent Cry1AB dans le champ lorsqu'ils se nourrissent de maïs Bt. Comme le reconnaît l'entreprise, l'innocuité de cette ingestion reste à démontrer. De même, le fait que le comportement de larves d'insectes non cibles élevées en laboratoire sur un milieu avec anthères Bt puisse être modifié (Prasifka et al., 2007) est suffisamment inquiétant pour qu'une étude plus conforme à la réalité du champ soit entreprise.

Comme l'indique l'Avis du CPHA, Obrist et al. (2006) ont démontré la présence de la toxine Cry1AB dans la chaîne trophique. Jusqu'à présent, on ne pouvait se baser que sur des études de laboratoire difficilement extrapolables en plein champ. L'étude de la toxine Cry1AB dans la chaîne trophique va donc enfin permettre d'étudier en laboratoire l'impact des quantités réellement observées en plein champs sur les organismes non cibles, cette étude en milieu contrôlé étant la seule façon de parvenir à isoler véritablement les effets de la toxine.

Pour ce qui concerne les invertébrés aquatiques, l'Avis du CPHA a cité les travaux de Douville et al. (2005), qui montrent une persistance de l'ADN de *Bacillus thuringiensis* Cry1AB dans les eaux de surface au Canada, sans que ses conséquences ne soient identifiées. De même, le CPHA a cité les travaux de Rosi-Marshall et al. (2007), qui ont apporté des résultats préliminaires indiquant un impact des produits secondaires du maïs Bt dans les réseaux d'irrigation sur la croissance d'un trichoptère, *Lepidostoma libia*. Ces résultats sont contestés par l'entreprise (page 21 de son analyse), mais les nouveaux résultats de Bohn et al. (2008), qui montrent également des effets défavorables à long terme sur la croissance de *Daphnia magna* nourrie avec des résidus de maïs MON810, devraient inciter à étudier sérieusement les risques des cultures transgéniques pour les vertébrés aquatiques.

En ce qui concerne les effets des plantes transgéniques sur la faune microbienne du sol, le CPHA a fait référence aux travaux de Saxena et Stotzky (2005), qui effectivement montrent que l'exposition aux protéines Cry dans le sol est possible. L'avis fait aussi référence aux travaux de Mulder et al., (2006). Leurs résultats, complétés depuis (Mulder et al. 2007; Raubuch et al. 2007), montrent un éphémère mais important pic dans la respiration bactérienne sur maïs MON810. Griffiths et al. (2005, 2006 et 2007), se sont intéressés à la faune microbienne du sol et à la structure des communautés de nématodes. Leurs travaux montrent un impact réduit du maïs Bt par rapport à d'autres effets, comme par exemple celui de la nature du sol. Mais en fait, les travaux du CPHA ont surtout mis en évidence la pauvreté des études et connaissances sur le transfert de gènes des plantes transgéniques vers les bactéries.

- Il est observé que la société Monsanto évoque d'autres cultures que le maïs Bt dans son argumentaire.
- Si le CPHA ne se fonde pas exclusivement sur des études liées à des espèces européennes, c'est que ces études sont trop peu nombreuses.
- Il a été prouvé que la protéine Cry1Ab est plus ou moins rémanente dans les milieux. On la retrouve dans les sols jusqu'à 350 jours, elle est également présente dans les milieux aquatiques.
- Diverses études présentes des résultats à approfondir sur différentes espèces (lombrics, coléoptères, daphnies, parasitoïdes). En effet se sont pour la plupart des études à court terme ne recouvrant pas la durée de rémanence de la molécule dans les milieux.

→ Les travaux sur lesquels la Société Monsanto s'appuie pour affirmer l'innocuité de la protéine Bt n'ont pas la robustesse scientifique nécessaire permettant de justifier cette affirmation. Les études actuelles concernant la faune non cible européenne sont insuffisantes, mais comportent suffisamment d'indices pour susciter des inquiétudes. Le manque de connaissances sur les impacts sur cette faune et en particulier sur la faune européenne doit être comblé du fait de l'importance de ces populations dans le fonctionnement des écosystèmes.

II. Le comité de préfiguration a fait état de questions insuffisamment prises en compte ou nouvelles comme devant être prises en considération dans l'évaluation des impacts de tout OGM.

➤ Santé.

L'entreprise maintient avec constance que le MON 810 est « pratiquement » équivalent au maïs conventionnel. Mais en termes de santé on ne peut plus se satisfaire d'une telle approximation. Comme l'a rappelé l'Avis du CPHA, la protéine produite par le transgène n'est pas identique à celle que produit le Bacille de Thuringe et ses propriétés en termes de repliement, de modification post-traductionnelle, de biodégradabilité, de rémanence ou de spécificité, et donc de toxicité humaine et environnementale potentielle, peuvent être différentes de celles de la toxine Cry1Ab naturelle. Par rapport à la protéine Cry1Ab produite naturellement par *Bacillus thuringiensis*, son intégration au génome du maïs a entraîné une recombinaison complexe (Rosati et al., 2008). La protéine naturelle et celle produite par MON810 n'ont pas les mêmes séquences primaires (enchaînement des acides aminés). De plus, celle produite par le MON 810 peut éventuellement être modifiée par addition de phosphates, de N-Acétyleglucosamine, ou d'hexoses, qui peuvent entraîner un changement de la conformation spatiale de la protéine (Ahmad et al. 2006), de ses caractéristiques fonctionnelles, voire son pouvoir pathogène éventuel (Wang et al. 2007, Pang et al. 2007, Chen et al. 2006, Wells et al. 2004, Lüdemann et al. 2005). Ce n'est pas le cas pour la forme naturelle de Cry1Ab car les bactéries ne sont pas dotées de ces possibilités de modifications post-traductionnelles (Dennis et al. 2006). Or, dans son analyse de l'Avis du CPHA, L'entreprise passe totalement sous silence les importantes interrogations soulevées par le Comité concernant ces différences.

Arguant de la mise en place d'un programme « sophistiqué » de suivi des effets non attendus de la culture du MON 810 dans l'Union européenne, l'entreprise affirme qu'aucune des évaluations des risques actualisées n'a permis d'identifier un quelconque danger ou quelconque risque qui n'ait précédemment été connu et évalué.

Quant à l'affirmation de l'entreprise selon laquelle il n'y a aucun risque, il faut préciser que seules des études toxicologiques de longue durée peuvent garantir que les plantes transgéniques puissent être consommées en toute sécurité par l'homme et l'animal. De plus, une traçabilité des éléments transgéniques est une condition indispensable à la réalisation de ces études épidémiologiques sans lesquelles toute affirmation est sans fondement en termes de santé publique. Cette traçabilité n'est actuellement pas mise en œuvre dans tous les pays utilisant les OGM. En fait, comme l'indique Domingo (2007) dans la conclusion de sa récente revue de la littérature sur la toxicologie des plantes transgéniques, la question reste toujours posée des travaux scientifiques démontrant l'innocuité des plantes transgéniques.

En raison des impacts possibles pour la santé humaine, plusieurs problématiques sont à prendre en compte :

1/ Il faut tenir compte de problèmes allergiques émergents liés à de nouveaux aliments ou aux procédés industriels dans l'alimentation (Wassenberg et al., 2007). On sait en particulier que le Cry1Ab engendre une réponse immunitaire dans le modèle rat (Kroghsbo et al., 2008).

2/ Des questions sont posées par les modifications de conformation des protéines. Les tests de toxicologie mis en œuvre sur la protéine Cry1Ab sont loin de couvrir les champs de recherche nouveaux qui ont été révélés lors des récentes études sur les maladies à prions (CJD, maladie de la vache folle, tremblante du mouton ; contaminations et transplantations), qui ont eu un impact mondial important avec des effets néfastes sur la santé humaine et animale à cause de nouveaux procédés utilisés en agriculture, et qui sont liées à des modifications de conformation de protéines. En effet la protéine recombinante Cry1Ab n'a pas été testée selon les méthodes en cours dans le domaine de la recherche sur les prions (rats nouveau-nés et injections IC ou IP ; puis études de 120 à 300 jours minimum) (Liberski et Brown, 2007 ; Unterberger et Voigtländer, 2007). On se doit de souligner que de telles études auraient permis d'éviter la crise de « la vache folle », et plus récemment de celle de l'hormone de croissance touchant les jeunes enfants (Lewis et al., 2006 ; Pauli, 2005).

3/ Les études toxicologiques doivent désormais également viser la recherche des oncogènes. Les tests sur animaux nouveau-nés sont aussi, et ce depuis longtemps, mis en œuvre en oncologie virale et non-virale. Ils ont ainsi permis de découvrir les oncogènes, qui sont la cause de très nombreux cancers chez l'être humain (Gelman et al., 1993 ; Bonham et al., 1992; Hassan et al., 1990; Darlix et al., 2007).

4/ En l'absence de ce type de tests sur le long terme concernant la protéine recombinante Cry1Ab, son ARN messenger, et le MON810, il paraît important de faire prévaloir le principe de précaution, sans préjuger d'actions futures à entreprendre en recherche et développement. Dans ce contexte, de tels tests devraient être entrepris de manière totalement indépendante de l'entreprise et en double aveugle. Une fois les résultats obtenus, ceux-ci devraient être rendus publics.

Indépendamment des précautions à prendre vis-à-vis de nouvelles pathologies aux mécanismes encore mal compris, alors que les autorisations se basent à l'heure actuelle sur des tests réalisés sur des seuls rats et sur seulement 90 jours, cette limitation dans l'investigation est loin de faire l'unanimité dans la communauté scientifique. Les tests usuels pour les additifs alimentaires et pour les pesticides sont réalisés sur au moins deux ans, sur plusieurs générations d'animaux, et sur plusieurs espèces de mammifères.. En outre, la puissance des méthodes statistiques utilisées est discutable, car elles apparaissent très peu sensibles aux différences, même si certaines d'entre elles sont significatives. Par ailleurs, au lieu d'être définie au départ, la procédure évolue en fonction des résultats obtenus. Pour les courbes de poids, il aurait fallu utiliser une technique statistique adaptée aux données longitudinales (Lavielle, 2007). En conclusion, le Comité a établi de sérieux doutes à la fois sur la méthodologie utilisée pour décider si une différence est significative ou non, que sur l'interprétation biologique des différences observées.

Par ailleurs, les scientifiques devraient avoir accès aux données originales sur les tests toxicologiques qui ont été utilisés. Bloquer leur diffusion, comme cela s'est produit dans les années précédentes en ce qui concerne les résultats des tests sur les rats nourris ou non avec du maïs MON 863, empêche l'avancée des connaissances scientifiques et est d'ailleurs contraire à la législation européenne (en particulier, à la Directive CEE/2001/18) et française. En réexaminant ces résultats, Seralini et al. (2007) ont mis en évidence des différences de variation de poids entre rats mâles et femelles, ainsi que des signes de toxicité hépatorénale. Une étude soutenue par l'entreprise (Doull et al., 2007) a ensuite contesté cette interprétation en arguant qu'une relation dose-effet n'avait pas été mise en évidence et parce que les résultats différaient en fonction du sexe.

En fait, le protocole de l'étude initiale de l'entreprise n'avait pas été établi de manière à pouvoir montrer une telle relation dose-effet car il se limitait à deux doses. Qui plus est, dans les troubles métaboliques et hormonaux, la réponse peut ne pas être linéaire. En tout état de cause, encore une fois, il est plus que jamais nécessaire de réaliser des tests toxicologiques de plus grande durée et pas seulement sur des rats. Faut-il le rappeler, la tragique histoire de la thalidomide et de son impact sur les fœtus a été liée au fait que deux modèles animaux seulement furent utilisés.

- Les protéines produites par le Bacille de Thuringe et celle produite par le MON 810 n'ont pas les mêmes séquences primaires
- La protéine produite par le MON 810 peut être modifiée dans sa conformation spatiale par l'ajout d'éléments, ce qui peut avoir d'importantes conséquences quant à ses caractéristiques fonctionnelles et à son pouvoir pathogène éventuel.
- La durée des tests toxicologiques est insuffisante et ils devraient être conduits sur différents modèles animaux.
- Les tests de toxicologie suivis pour l'évaluation des plantes transgéniques ne couvrent pas les nouveaux domaines de la santé (maladies à prions, oncologie).

→ En l'absence de tests sur le long terme de la protéine dans la configuration obtenue réellement produite par le MON 810, le principe de précaution devrait prévaloir.

➤ Éléments économiques

Le Comité a relevé les sérieuses faiblesses des évaluations économiques existantes. Il y a en effet de nombreuses incertitudes sur le rendement des cultures transgéniques du fait qu'il dépend en grande partie du niveau d'infestation, qui est très variable. Les publications existantes ont pour base une réduction de l'usage des pesticides sur les champs génétiquement modifiés et les arguments avancés par l'entreprise portent essentiellement sur des données économiques ne concernant pas le MON 810. Pourtant, les statistiques du Ministère de l'Agriculture américain indiquent que de 1994 à 2005, les plantes RoundUp Ready de l'entreprise ont provoqué une multiplication par 15 des quantités utilisées de RoundUp. Pour la seule année 2006, les quantités de pesticides utilisées pour le soja ont augmenté de 28%. En 2007, une agence gouvernementale brésilienne a indiqué une augmentation de 80% de l'utilisation du RoundUp au Brésil.

Puisque l'entreprise reconnaît pour MON 810 que sa stratégie vise à retarder au maximum le développement d'une résistance aux plantes transgéniques chez les ravageurs cibles, et que des traitements complémentaires aux pesticides sont nécessaires en cas de forte infestation ou pour éviter que des ravageurs secondaires deviennent primaires, on ne peut continuer à faire l'impasse d'une analyse économique prenant en compte cette augmentation inéluctable de l'utilisation de pesticides.

Par ailleurs, les effets économiques plus globaux ne sont pas non plus pris en compte par l'entreprise. Ils ne sont pas spécifiques à MON 810 mais devraient obligatoirement être pris en compte : ils concernent par exemple la concentration du secteur des semences et des biotechnologies végétales, les brevets, les effets sur la diversité génétique cultivée, l'incidence économique des contaminations sur les autres filières et des mesures prises pour permettre la coexistence en les filières (isolement, analyses, transports, ségrégation des lots, externalités économiques et écologiques...

- Après une économie initiale d'herbicides dans les cultures de plantes transgéniques par rapport aux cultures conventionnelles, le phénomène s'est inversé et cela dès 2002 pour le maïs.
 - Nécessité d'employer des insecticides complémentaires lors de fortes invasions de ravageurs primaires ou pour éradiquer les ravageurs secondaires devenus primaires.
- ➔ Une analyse socio-économique globale n'a pas encore été réalisée. Elle est indispensable.

CONCLUSION

Dans sa réponse du 30 janvier 2008 à l'Avis rendu par le Comité de préfiguration d'une haute autorité sur les organismes génétiquement modifiés le 9 janvier 2008, la Société Monsanto réitère son affirmation que la dissémination de MON 810 ne présente aucun risque, notamment si l'on se base sur « le nombre important de publications scientifiques confirmant l'innocuité de MON 810 ».

L'analyse de ces mêmes publications et du reste de la littérature scientifique, notamment des faits nouveaux parus depuis fin janvier 2008, montre de toute évidence que les données scientifiques en faveur d'une telle innocuité ne sont pas suffisamment robustes et n'autorisent pas scientifiquement une telle affirmation. Comme l'ont souligné la plupart des auteurs, y compris parmi ceux cités par la Société Monsanto, des études à plus long terme et de plus vaste spectre sont indispensables dans tous les domaines pour répondre aux sérieuses interrogations qui subsistent.

Références Bibliographiques

- Agence européenne pour l'environnement (200) Signaux précoces et leçons tardives: le principe de précaution 1896–2000 Environmental issue report No 22
- Ahmad I, Hoessli DC, Walker-Nasir E, Choudhary MI, Rafik SM, Shakoori AR; Nasir-ud-Din (2006) Phosphorylation and glycosylation interplay: protein modifications at hydroxy amino acids and prediction of signaling functions of the human beta3 integrin family. *J Cell Biochem.* 99(3):706-18.
- Arpas, K., Toth, F., & Kiss, J. (2005). Foliage-dwelling arthropods in Bt-transgenic and isogenic maize: A comparison through spider web analysis. *Acta Phytopathologica et Entomologica Hungarica* 40(2-3): 347 – 353.
- Benbrook C. (2001). Do GM Crops Mean Less Pesticide Use? *Pesticide Outlook* Oct01, The Royal Society of Chemistry Journal 2001.
- Benbrook C. (2003) GMOs, Pesticide Use, and Alternatives Lessons from the U.S. Experience Delivered at the Conference on GMOs and Agriculture, Paris, France, June 20, 2003. Available Online http://www.biotech-info.net/lessons_learned.pdf
- Bohn, T, Primicerio, R., Hessen, D.O. & Traavik, T. (2008). Reduced fitness of *Daphnia magna* fed a Bt-transgenic maize variety. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology* (in press).
- Bonham L, MacKenzie K, Wood S, Rowe PB, Symonds G. Both myeloproliferative disease and leukemia are induced by transplantation of bone marrow cells expressing v-myc. *Oncogene.* 1992 Nov;7(11):2219-29.
- Bourguet, D., Chaufaux, J., Micoud, A., Delos, M., Naibo, B., Bombarde, F., Marque, G., Eychenne, N. & Pagliari, C. (2002). *Ostrinia nubilalis* parasitism and the field abundance of non-target insects in transgenic *Bacillus thuringiensis* corn (*Zea mays*). *Environmental Biosafety Research* 1: 49 – 60.
- Brunet, Y. (2006) On maize pollen transport in the atmospheric boundary layer. In 27th Conference on Agricultural and Forest Meteorology, 17th Symposium on Boundary Layers and Turbulence, 17th Conference on Biometeorology and Aerobiology. San Diego, California, USA
- Chen YX, Du JT, Zhou LX, Liu XH, Zhao YF, Nakanishi H, Li YM.(2006) Alternative O-GlcNAcylation/O-phosphorylation of Ser16 induce different conformational disturbances to the N terminus of murine estrogen receptor beta. *Chem Biol.* 13(9):923-4.
- Darlix JL, Sitbon M. Prostate cancer leads to the discovery of a new human infectious retrovirus *Med Sci (Paris).* 2007;23(8-9):690-1.
- Dennis RJ, Taylor EJ, Macauley MS, Stubbs KA, Turkenburg JP, Hart SJ, Black GN, Vocadlo DJ, Davies GJ.(2006) Structure and mechanism of a bacterial beta-glucosaminidase having O-GlcNAcase activity. *Nat Struct Mol Biol.* 13(4):365-71.

- Domingo, J. L. (2007). Toxicity studies of genetically modified plants: a review of the published literature. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 47:8, 721 – 733.
- Doull, J., Gaylor, D., Greim, H.A., Lovell, D.P., Lynch, B., Munro, I.C. (2007) Report of an Expert Panel on the reanalysis by Séralini et al. (2007) of a 90-day study conducted by Monsanto in support of the safety of a genetically modified corn variety (MON 863). *Food Chem. Toxicol.* 45, 2073-2085.
- Douville, M., Gange, F., Masson, L., McKay, J. & Blaise, C. (2005). Tracking the source of *Bacillus thuringiensis* Cry1Ab endotoxin in the environment. *Biochemical Systematics and Ecology* 33: 219 – 232.
- Fonseca, A. E., Westgate, M. E., Grass, L., Dornbos, D. L. Jr. (2003). Tassel morphology as an indicator of potential pollen production in maize. *Crop Manag.* Doi :10.1094/CM-2003-0804-01-RS.
- Gelman IH, Khan S, Hanafusa H. Morphological transformation, tumorigenicity and src-specific cytotoxic T-lymphocyte-mediated tumor immunity induced by murine 3T3 cells expressing src oncogenes encoding novel non-myristylated N-terminal domains. *Oncogene*. 1993 Nov;8(11):2995-3004.
- Griffiths, B., Caul, S., Thompson, J., Birch, A., Scrimgeour, C., Andersen, M., Cortet, J., Messean, A., Sausse, C., Lacroix, B. and Krogh, P. (2005) A comparison of soil microbial community structure, protozoa and nematodes in field plots of conventional and genetically modified maize expressing the *Bacillus thuringiensis* Cry1Ab toxin, *Plant and Soil*, 275, 135-146.
- Griffiths BS, Caul S, Thompson J, Birch AN, Scrimgeour C, Cortet J, Foggo A, Hackett CA, Krogh PH. (2006) Soil microbial and faunal community responses to bt maize and insecticide in two soils. *J Environ Qual*. 2006 35:734-41.
- Griffiths, B.S., Heckmann, L-H., Caul, S., Thompson, J.A., Scrimgeour, C. & Krogh, P.H. (2007). Varietal effects of eight paired lines of transgenic Bt maize and near-isogenic non-Bt maize on soil microbial and nematode community structure. *Plant Biotechnology Journal* 5: 60 – 68.
- GuoPing L, KongMing W, Gould F, JianKang W, Jin M, XiWu G & G YuYuan (2007). Increasing tolerance to Cry1Ac cotton from cotton bollworm, *Helicoverpa armigera*, was confirmed in Bt cotton farming area of China. *Ecological Entomology*, vol. 32 (4) 366-375
- Harwood J.D., Wallin, W.G., Obrycki, J.J. (2005) Uptake of Bt endotoxins by nontarget herbivores and higher order arthropod predators: molecular evidence from a transgenic corn agroecosystem. *Mol. Ecol.* 14: 2815-2823
- Hassan Y, Priel E, Segal S, Huleihel M, Aboud M. Chemical-retroviral cooperative carcinogenesis and its molecular basis in NIH/3T3 cells. *Carcinogenesis*. 1990 Dec;11(12):2097-102.

- Huang, F., Leonard, B. R. and Wu, X. (2007) Resistance of sugarcane borer to *Bacillus thuringiensis* Cry1Ab toxin, *Entomologia Experimentalis et Applicata*, 124, 117- 123.
- Jackson, R.E., Bradley, J.R., Jr., Van Duyn, J.W. & Gould, F. Comparative production of *Helicoverpa zea* (Lepidoptera: Noctuidae) from transgenic cotton expressing either one or two *Bacillus thuringiensis* proteins with or without insecticide oversprays. *J. Econ. Entomol.* 97, 1719-1725 (2004).
- Jackson, R.E., Gould, F., Bradley, J.R., Jr. & Van Duyn, J.W. (2006) Genetic variation for resistance to *Bacillus thuringiensis* in *Helicoverpa zea* (Lepidoptera: Noctuidae) from eastern North Carolina. *J. Econ. Entomol.* 99, 1790–1797
- James, C. (2006). Global status of commercialized biotech/GM crops: ISAA Brief 35 2006, 1–11.
- Klein E.K., Lavigne C., Foueillassar X., Gouyon P.H., Laredo C. (2003) Corn pollen dispersal: Quasi-mechanistic models and field experiments. *Ecol. Monogr.* 73 (1): 131-150.
- Knols, B.G.J. & Dicke, M. (2003). Bt-crop risk assessment in the Netherlands. *Nature Biotechnology* 21: 973 – 974.
- Krogh PH, Griffiths B, Demsar D, Bohanec M, Debeljak M, Andersen MN, Sausse C, Birch ANE, Caul S, Holmstrup M, Heckmann LH & J Cortet (2007). Responses by earthworms to reduced tillage in herbicide tolerant maize and Bt maize cropping systems. *Pedobiologia*, 51(3) 219-227
- Kroghsbo S, Madsen C, Poulsen M, Schrøder M, Kvist PH, Taylor M, Gatehouse A, Shu Q, Knudsen I. (2008). Immunotoxicological studies of genetically modified rice expressing PHA-E lectin or Bt toxin in Wistar rats. *Toxicology* 245(1-2):24-34.
- Lang, A., Lauber, E. & Darvas, B. (2007). Early-tier tests insufficient for GMO risk assessment. *Nature Biotechnology* 25: 35 – 36.
- Lavielle M., (2007) Remarques sur les analyses statistiques effectuées au sujet du maïs MON810, note pour le comité de préfiguration
- Lewis AM, Yu M, DeArmond SJ, Dillon WP, Miller BL, Geschwind MD. (2006) Human growth hormone-related iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease with abnormal imaging. *Arch Neurol.* 63(2):288-90.
- Liberski PP, Brown P. (2007) Kuru-fifty years later. *Neurol Neurochir Pol.* 41(6):548-56. Review. PMID: 18224577 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Lüdemann N, Clement A, Hans VH, Leschik J, Behl C, Brandt R. (2005) O-glycosylation of the tail domain of neurofilament protein M in human neurons and in spinal cord tissue of a rat model of amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *J Biol Chem.* 280(36):31648-58.
- Marvier M., McCreedy C., Regetz J., Kareiva P. (2007) A Meta-Analysis of Effects of Bt Cotton and Maize on Nontarget Invertebrates. *Science* 316 (5830): 1475 - 1477

- Meissle, M., Vojtech, E. & Poppy, G.M. (2005). Effects of Bt maize-fed prey on the generalist predator *Poecilus cupreus* L. (Coleoptera: Carabidae). *Transgenic Research* 14: 123 – 132.
- Messéan A., Angevin F., Gómez-Barbero M., Menrad K., Rodríguez-Cerezo E., (2006). New case studies on the coexistence of GM and non-GM crops in European agriculture, Technical Report Series, EUR 22102 En, 112 p
- Messéan A. & Angevin F. (2007). Coexistence measures for maize cultivation: lessons from gene flow and modelling studies. Proceedings of the third international conference about coexistence GMCC07, Seville, 20-21 November 2007, pp 23-26
- Messean A. (2008) Faisabilité de la coexistence chez le maïs: leçons tirées des études de flux de gènes et de la modélisation. Note dans le cadre des travaux du comité de préfiguration de la haute autorité des biotechnologies, Paris, janvier 2008.
- Mulder C, Wouterse M, Raubuch M, Roelofs W, Rutgers M. (2006). Can transgenic maize affect soil microbial communities? *PLoS Comput Biol.* 2(9): e128
- Mulder, C., Wouterse, M., Rutgers, M. & Posthuma, L. (2007). Transgenic maize containing the Cry1Ab protein ephemerally enhances soil microbial communities. *Ambio* 36(4): 359 – 361.
- Nguyen H.T., Jehle J.A. (2007) Quantitative analysis of the seasonal and tissue-specific expression of Cry1Ab in transgenic maize Mon810 *Journal of Plant Diseases and Protection*, 114 (2), 82–87,
- Obrist L.B., Dutton A., Albajes, R., Bigler, F. (2006) Exposure of arthropod predators to Cry1Ab toxin in Bt maize fields. *Ecol. Entomol.* 31: 143–154
- Pagel-Wieder S, Niemeyer J, Fischer WR & F Gessler (2007). Effects of physical and chemical properties of soils on adsorption of the insecticidal protein (Cry1Ab) from *Bacillus thuringiensis* at Cry1Ab protein concentrations relevant for experimental field sites. *Soil Biology and Biochemistry*, 39 : 3034-3042
- Pang CN, Hayen A, Wilkins MR.(2007) Surface accessibility of protein post-translational modifications. *J Proteome Res.* 6(5):1833-45. Epub 2007 Apr 12.
- Pauli G. (2005) Tissue safety in view of CJD and variant CJD. *Cell Tissue Bank.* 6(3):191-200. Review.
- Prasifka P.L., Hellmich R.L., Prasifka J.R., Lewis L.C. (2007). Effects of Cry1Ab-expressing corn anthers on the movement of monarch butterfly larvae. *Environ Entomol* 36(1): 228-233
- Qayum A., Sakhari K. (2005) Bt Cotton in Andhra Pradesh – A three year assessment. Deccan Development Society, produced by BOOKSLINE.

- Quist D., Chapela I.H. (2001) Transgenic DNA introgressed into traditional maize landraces in Oaxaca, Mexico. *Nature* 414: 541-543.
- Ramírez-Romero, R., Bernal, J.S., Chaufaux J. & Kaiser, L. (2007). Impact assessment of Bt-maize on a moth parasitoid, *Cotesia marginiventris* (Hymenoptera: Braconidae), via host exposure to purified Cry1Ab protein or Bt-plants. *Crop Protection* 26: 953 – 962.
- Raubuch, M., Roose, K., Warnstorff, K., Wichern, F. & Joergensen, R.G. (2007). Respiration pattern and microbial use of field-grown transgenic Bt-maize residues. *Soil Biol. Biochem.* 39(9): 2380-2389
- Rosati A., Bogani P., Santarlasci A. (2008) Characterisation of 30 transgene insertion site and derived mRNAs in MON810 YieldGard maize. *Plant Mol Biol* 67:271–281
- Rosi-Marshall E. J., Tank J. L., Royer T. V., Whiles M. R. , Evans-White M., Chambers C., Griffiths N.A., Pokelsek J., Stephen M. L.. (2007) Toxins in transgenic crop byproducts may affect headwater stream ecosystems. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 104 (41): 16204-16208.
- Saxena, D., Flores, S. & Stotzky, G. (2002). Bt toxin is released in root exudates from 12 transgenic corn hybrids representing three transformation events. *Soil Biol. Biochem.* 34: 133 – 137.
- Saxena, D. and Stotzky, G. (2005) Release Of Larvicidal Cry Proteins In Root Exudates Transgenic Bt Plants. ISB News Report, pp. 1-3.
- Schmidt, J.E.U., C.U. Braun, C. L'Abate, L.P. Whitehouse & A. Hilbeck. (2004). Studies on effects of *Bacillus thuringiensis*-toxins from transgenic insectresistant plants on predaceous lady beetles (Coleoptera: Coccinellidae). *Mitteilungen der Deutschen Gesellschaft für allgemeine und angewandte Entomologie* 14(1-6): 419 – 422.
- Séralini G.E., Cellier D., Spiroux de Vendomois J. (2007) New Analysis of a Rat Feeding Study with a Genetically Modified Maize Reveals Signs of Hepatorenal Toxicity. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 52, 596–602
- Sivasupramaniam S, Head GP, English L, Li YJ & TT Vaughn (2007). A global approach to resistance monitoring. *Journal of Invertebrate Pathology*, Vol 95, Issue 3, July 2007, 224-226, Special Issue for SIP 2007
- Szekeres, D., Kadar, F., & Kiss, J. (2006). Activity density, diversity and seasonal dynamics of ground beetles (Coleoptera: Carabidae) in Bt-(MON810) and in isogenic maize stands. *Entomologica Fennica* 17(3): 269 – 275.
- Tabashnik, B.E., Gassmann, A.J., Crowder, D.W., Carrière, Y. (2008). Insect resistance to Bt crops: evidence versus theory. *Nature Biotechnology.* 26 : 199-202.
- UribeArrea, M., Cárcova, J., Otegui, M. E., Westgate, M. E. (2002). Pollen production, pollination dynamics, and kernel set in maize. *Crop Sci.* 42, 1910-1918.

- U.S. Environmental Protection Agency. The Environmental Protection Agency's White Paper on Bt Plant-Pesticide Resistance Management (EPA Publication 739-S-98-001) (Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA, 1998). <www.epa.gov/EPAPEST/1998/January/Day-14/paper.pdf>
- Unterberger U, Voightländer T. (2007) The pathogenic mechanisms of prion diseases. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 6(6):424-55.
- Van Rensburg J.B.J. (2007) First report of field resistance by the stem borer, *Busseola fusca* (Fuller) to Bt-transgenic maize. *S. Afr. J. Plant Soil* 24: 147-151
- Vojtech, E., Meissle, M. & Poppy, G.M. (2005). Effects of Bt Maize on the herbivore *Spodoptera littoralis* (Lepidoptera: Noctuidae) and the parasitoid *Cotesia marginiventris* (Hymenoptera: Braconidae). *Transgenic Research* 14: 133 – 144.
- Wang S, Just D.R. Pinstруп-Andersen P & HE Babcock (2006). Tarnishing Silver Bullets: Bt Technology Adoption, Bounded Rationality and the Outbreak of Secondary Pest Infestations in China. Selected Paper prepared for presentation at the American Agricultural Economics Association Annual Meeting Long Beach, CA, July 22-26, 2006
- Wang Z, Pandey A, Hart GW (2007) Dynamic interplay between O-linked N-acetylglucosaminylation and glycogen synthase kinase-3-dependent phosphorylation. *Mol Cell Proteomics*. 6(8):1365-79. Epub 2007 May 16.
- Wassenberg J, Ciuffreda D, Bart PA, Leimgruber A, Spertini F(2007). Modern nutrition and development of new allergies. *Rev Med Suisse*. 3(108):1032-4, 1036-7.
- Wells L, Kreppel LK, Comer FI, Wadzinski BE, Hart GW.(2004) O-GlcNAc transferase is in a functional complex with protein phosphatase 1 catalytic subunits. *J Biol Chem*. 279(37):38466-70.
- Zwahlen C., Hilbeck A., Howald R., Nentwig W. (2003) Effects of transgenic Bt corn litter on the earthworm *Lumbricus terrestris*. *Mol. Ecol*. 12: 1077-1086
- Zwahlen, C. & Andow, D.A. (2005) Field evidence for the exposure of ground beetles to Cry1Ab from transgenic corn. *Environmental Biosafety Research* 4:113-117.

Références bibliographiques
De l'Avis sur la dissémination du MON810 sur le territoire français
du Comité de préfiguration d'une haute autorité sur les organismes
génétiquement modifiés.

- AFSSA (2004) OGM et alimentation : peut-on identifier et évaluer des bénéfices pour la santé ? Etude au travers de 4 exemples,
<http://www.afssa.fr/Documents/BIOT-Ra-BeneficesOGM.pdf>
- Brunet, Y. (2006) On maize pollen transport in the atmospheric boundary layer. In 27th Conference on Agricultural and Forest Meteorology, 17th Symposium on Boundary Layers and Turbulence, 17th Conference on Biometeorology and Aerobiology. San Diego, California, USA
- Castaldini M., Turrini A., Sbrana C., Benedetti A., Marchionni M., Mocali S., Fabiani A., Landi S., Santomassimo F., Pietrangeli B., Nuti M.P., Miclaus N., Giovannetti, M. (2005) Impact of Bt Corn on Rhizospheric and Soil Eubacterial Communities and on Beneficial Mycorrhizal Symbiosis in Experimental Microcosms. *Appl. Environ. Microbiol.* 71(11): 6719-6729
- Crecchio C., Stotzky G. (2001). Biodegradation and insecticidal activity of the toxin from *Bacillus thuringiensis* subsp. *kurstaki* bound on complexes of montmorillonite - humic acids - Al hydroxypolymers. *Soil Biol. Biochem.* 33: 573-581
- Douville M, Gagne F, Blaise C, Andre C. (2007) Occurrence and persistence of *Bacillus thuringiensis* (Bt) and transgenic Bt corn cry1Ab gene from an aquatic environment. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 66(2): 195-203
- Dutton A., Romeis J., Bigler F. (2005) Effects of Bt maize expressing Cry1Ab and Bt spray on *Spodoptera littoralis*. *Entomol. Exp. Appl.* 114: 161-169
- Griffiths BS, Caul S, Thompson J, Birch AN, Scrimgeour C, Cortet J, Foggo A, Hackett CA, Krogh PH. (2006) Soil microbial and faunal community responses to bt maize and insecticide in two soils. *J Environ Qual.* 2006 35:734-41.
- Harwood J.D., Wallin, W.G., Obrycki, J.J. (2005) Uptake of Bt endotoxins by nontarget herbivores and higher order arthropod predators: molecular evidence from a transgenic corn agroecosystem. *Mol. Ecol.* 14: 2815-2823
- Huang F., Leonard B.R., Andow, D. A. (2007) Sugarcane Borer (Lepidoptera: Crambidae) Resistance to Transgenic *Bacillus thuringiensis* Maize. *J. Econ. Entomol.* 100 (1): 164-171

- Icoz I.; Stotzky G. (2008) Fate and effects of insect-resistant Bt crops in soil ecosystems. *Soil Biol. Biochem.* 40 (3):559-586
- Johnson, K. L., Raybould, A. F., Hudson, M. D. and Poppy, G. M. (2007 (available online Dec 2006)) How does scientific risk assessment of GM crops fit within the wider risk analysis?, *Trends in Plant Science*, 12, 1-5.
- Klein E.K., Lavigne C., Foueillassar X., Gouyon P.H., Laredo C. (2003) Corn pollen dispersal: Quasi-mechanistic models and field experiments. *Ecol. Monogr.* 73 (1): 131-150.
- Lavielle M., (2007) Remarques sur les analyses statistiques effectuées au sujet du maïs MON810, note pour le comité de préfiguration
- Marvier M., McCreedy C., Regetz J., Kareiva P. (2007) A Meta-Analysis of Effects of Bt Cotton and Maize on Nontarget Invertebrates. *Science* 316 (5830): 1475 - 1477
- Messéan A., Angevin F., Gómez-Barbero M., Menrad K., Rodríguez-Cerezo E., (2006). New case studies on the coexistence of GM and non-GM crops in European agriculture, Technical Report Series, EUR 22102 En, 112 p
- Mulder C, Wouterse M, Raubuch M, Roelofs W, Rutgers M. (2006). Can transgenic maize affect soil microbial communities? *PLoS Comput Biol.* 2(9): e128
- Obrist L.B., Dutton A., Albajes, R., Bigler, F. (2006) Exposure of arthropod predators to Cry1Ab toxin in Bt maize fields. *Ecol. Entomol.* 31: 143–154
- Prasifka P.L., Hellmich R.L., Prasifka J.R., Lewis L.C. (2007). Effects of Cry1Ab-expressing corn anthers on the movement of monarch butterfly larvae. *Environ Entomol* 36(1): 228-233
- Quist D., Chapela I.H. (2001) Transgenic DNA introgressed into traditional maize landraces in Oaxaca, Mexico. *Nature* 414: 541-543.
- Rosi-Marshall E. J., Tank J. L., Royer T. V., Whiles M. R. , Evans-White M., Chambers C., Griffiths N.A., Pokelsek J., Stephen M. L.. (2007) Toxins in transgenic crop byproducts may affect headwater stream ecosystems. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 104 (41): 16204-16208.
- Saxena, D. and Stotzky, G. (2005) Release Of Larvicidal Cry Proteins In Root Exudates Transgenic Bt Plants. *ISB News Report*, pp. 1-3.
- Van Rensburg J.B.J. (2007) First report of field resistance by the stem borer, *Busseola fusca* (Fuller) to Bt-transgenic maize. *S. Afr. J. Plant Soil* 24: 147-151
- Zwahlen C., Hilbeck A., Howald R., Nentwig W. (2003) Effects of transgenic Bt corn litter on the earthworm *Lumbricus terrestris*. *Mol. Ecol.* 12: 1077-1086