

## Publication de Séralini et co-auteurs portant sur une étude d'administration de maïs génétiquement modifié NK603 ainsi que d'une formule contenant du glyphosate à des rats

Prise de position n° 037/2012 du BfR (Institut Fédéral [allemand] d'Évaluation des Risques) en date du 28 septembre 2012

À la mi-septembre 2012, une équipe de scientifiques autour de Gilles-Éric Séralini de l'université française de Caen a publié les résultats d'une étude à long terme menée sur des rats ayant été nourris avec du maïs OGM NK603 tolérant au glyphosate. Une partie de ce maïs génétiquement modifié avait été traitée par un herbicide contenant du glyphosate (*Roundup*), tandis qu'une autre partie restait non traitée. L'alimentation au maïs s'effectuait avec trois dosages différents. Par ailleurs, d'autres animaux, bénéficiant d'une nourriture conventionnelle, ont reçu du Roundup par l'intermédiaire de l'eau à boire avec trois dosages différents. Le seul groupe témoin a reçu du maïs non OGM pour nourriture. Les auteurs rapportent que les animaux de certains des groupes tests auraient développé plus précocement des tumeurs et d'autres atteintes aux organes que le groupe témoin. Ces résultats pourraient être la conséquence d'effets hormonaux du *Roundup* ainsi que de substances contenues dans le maïs OGM. L'Institut Fédéral [allemand] d'Évaluation des Risques (Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR)) a évalué la pertinence de cette étude en vue d'évaluer le risque sanitaire que présente le maïs génétiquement modifié tolérant au glyphosate ainsi que celui de la formulation contenant du glyphosate. Le BfR a conclu, sur la base de cette publication, que l'expérimentation n'apporte pas suffisamment de preuves pour appuyer les principales affirmations de la publication. En outre, en raison d'insuffisances au niveau du concept même de l'étude ainsi que du type de présentation et d'interprétation des données, des conclusions essentielles des auteurs ne sont pas compréhensibles. Les critiques portent notamment sur le nombre insuffisant d'animaux par groupe qui n'est pas conforme aux normes internationalement reconnues pour les études à long terme. La lignée de rats utilisée présente un taux relativement élevé de tumeurs spontanées et l'effectif est insuffisant pour évaluer de prétendues différences entre les lots testés et le groupe témoin. La thèse des auteurs supposant une action néfaste au niveau endocrinien à la base des effets constatés n'est également pas suffisamment étayée. Le BfR critique en outre le fait que les expérimentations menées avec l'herbicide contenant du glyphosate *Roundup* ne comportaient pas de détermination précise des doses administrées. La présentation des données relevées s'avère, de surcroît, incomplète. Le BfR a prié les auteurs de mettre à sa disposition l'intégralité du rapport de l'étude ainsi que les données individuelles pour chaque animal et leur a de plus posé des questions spécifiques afin de permettre une évaluation plus approfondie des effets rapportés.

### 1 Objet de l'évaluation

Le BfR (Institut Fédéral [allemand] d'Évaluation des Risques) prend ci-après position sur la publication « *Long term toxicity of a Roundup herbicide and a Roundup-tolerant genetically modified maize* » de Séralini et co-auteurs parue le 19.09.2012 dans le magazine *Food and Chemical Toxicology* (Séralini, 2012).

### 2 Résultat

Sur la base de cette publication, le BfR a conclu que l'expérimentation n'apporte pas suffisamment de preuves pour appuyer les principales affirmations de la publication. En outre, en raison d'insuffisances au niveau du concept même de l'étude ainsi que du type de présentation et d'interprétation des données, des conclusions essentielles des auteurs ne sont pas compréhensibles.

Afin de permettre une évaluation plus approfondie des effets rapportés, le BfR a prié les auteurs de lui communiquer l'intégralité du rapport de l'étude, ainsi que les données individuelles pour chaque animal et il leur a en outre adressé des questions spécifiques. À ce jour, cette demande du BfR est restée sans réponse.

### 3 Exposé

L'utilisation du maïs génétiquement modifié NK603 employé dans l'étude a été autorisée dans l'alimentation animale conformément à la directive 2001/18/CE le 19 juillet 2004 et dans les denrées alimentaires à usage humain conformément à l'ordonnance (CE) N° 258/97 le 10 octobre 2004, sur la base de prises de positions de l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) (EFSA, 2003a ; EFSA, 2003b). Une demande de renouvellement de cette autorisation conformément au règlement (CE) n° 1829/2003 a déjà fait l'objet d'une évaluation de l'EFSA (EFSA, 2009).

La substance herbicide utilisée dans les formules employées dans l'étude, à savoir le glyphosate, a été admise en 2002 pour une durée de 10 ans dans l'Annexe I de la directive 91/114/CEE (Commission européenne, 2002). Cette admission faisait suite à une évaluation communautaire exhaustive sur la base d'une monographie (*Draft Assessment Report, DAR*), présentée par l'Allemagne en tant que *Rapporteur Member State* (RMS) avec la participation du BgVV en tant qu'organisme prédécesseur du BfR et complétée ultérieurement de plusieurs addenda. Sur la base de cette appréciation de l'UE, de nombreux herbicides contenant du glyphosate ont depuis lors été autorisés en Allemagne (75 actuellement) et dans d'autres états de l'UE. Par décision de la commission, l'admission dans l'Annexe I avec la directive 2010/77/CE a fait l'objet d'une prolongation du 10.11.2010 au 31.12.2015. L'UE est actuellement sur le point de réévaluer le glyphosate dans le cadre du programme AIR2 conformément à l'ordonnance n°1141/2010/CE. L'Allemagne est nouveau le RMS et établira, en collaboration avec le BfR (élaboration des chapitres portant sur la toxicologie, les analyses et les résidus), un DAR qui sera ensuite discuté dans le cadre de la procédure communautaire sous la responsabilité de l'EFSA.

Le groupe de travail autour du professeur Séralini avait déjà publié dans le passé, à côté d'études relatives aux effets sanitaires du maïs génétiquement modifié, une série de travaux portant sur les effets pour la santé d'herbicides contenant du glyphosate. Le BfR a déjà pris position sur certaines de ces publications (Richard, 2005; Benachour, 2007; Bellé, 2007; Gasnier, 2009; Benachour, 2009).

L'étude que Séralini et co-auteurs viennent de publier avait pour objectif d'étudier les effets potentiels sur des rats d'une alimentation au maïs génétiquement modifié NK603 tolérant au glyphosate et de l'administration d'une formule contenant du glyphosate (*Roundup*) sur une période de deux ans. Ainsi, des groupes composés respectivement de 10 rats mâles et de 10 femelles Sprague Dawley (Harlan) ont été nourris avec des doses soit de 11 %, 22 % ou 33 % de maïs NK603 (Monsanto Corporation, USA), dont une partie avait été traitée au *Roundup* pendant la culture, l'autre partie étant non traitée. La nourriture du groupe témoin comportait 33 % de maïs sans modification génétique. Une autre série de tests consistait à administrer du *Roundup* par le biais de l'eau d'abreuvement. Les teneurs en *Roundup* étaient respectivement de  $1,1 \times 10^{-8}$  %, 0,09 % et 0,5 %.

Les résultats de l'étude ont amené les auteurs à estimer que la mortalité des animaux femelles dans tous les groupes traités par du matériel test ainsi que la mortalité des animaux mâles des trois groupes ayant reçu du maïs NK603 serait supérieure et les décès seraient plus précoces que dans le groupe témoin. Tous les résultats seraient dépendants des hormones et du sexe des effectifs et les profils pathologiques observés comparables. Les femelles présentaient plus fréquemment de grandes tumeurs mammaires et plus de néoplasies hypophysaires. Les mâles traités présentaient

[www.bfr.bund.de](http://www.bfr.bund.de)

davantage de lésions hépatiques (congestion et nécroses) et des néphropathies graves, cette dernière observation pouvant être confirmée par des données biochimiques disponibles. Ces résultats pourraient s'expliquer par des effets non linéaires du *Roundup* sur le système endocrinien (« *endocrine-disrupting effects* »), ainsi que par la surexpression du gène introduit dans le maïs et les conséquences métaboliques qui en résultent.

Le BfR a noté avec intérêt que c'était la première fois qu'une telle étude alimentaire à long terme avec une formule contenant du glyphosate avait été effectuée. On ne disposait jusqu'alors d'aucune étude de longue durée, car les réglementations relatives à la toxicologie n'exigeaient de telles études qu'avec le principe actif. En revanche, le glyphosate a été étudié de manière exhaustive. De nombreuses études à long terme menées sur des rats et des souris n'ont révélé aucun potentiel cancérigène, aucune augmentation de la mortalité ou aucune influence sur le système endocrinien, tels que Séralini et ses collaborateurs les rapportent actuellement.

Le BfR sait toutefois que certains adjuvants, notamment des tensides du groupe des alkylamines polyéthoxylés (POEA, souvent appelés « tallowamines »), peuvent fortement influencer la toxicité d'herbicides contenant du glyphosate. Les seuils actifs sont en partie nettement inférieurs à ceux des études menées avec le principe actif glyphosate lui-même. C'est pourquoi les résultats obtenus par Séralini et son groupe pourraient apporter une contribution expérimentale pour répondre à la question de l'influence d'excipients de formule sur l'effet à long terme des herbicides.

Bien que la réalisation d'une étude de longue durée dans le cas d'une formule contenant du glyphosate doive être saluée, l'étude publiée présente des insuffisances notables qui résultent d'une part du concept même de l'étude et, d'autre part, de la publication incomplète et de la présentation peu claire des données obtenues. En outre, les expérimentations n'étaient pas suffisamment les affirmations essentielles de cette publication. Par conséquent, comme expliqué plus en détail ci-après, il n'est pas possible de comprendre les conclusions essentielles auxquelles sont arrivés ses auteurs.



### 3.1 Remarques relatives au concept de l'étude

En raison des changements prévisibles liés au vieillissement des effectifs et à l'apparition spontanée de tumeurs chez le rat, les études à long terme s'avèrent très dispendieuses. L'étude publiée n'a pas été réalisée conformément à des normes internationalement reconnues en la matière, comme par ex. la Ligne directrice de l'OCDE 451 ou 453 (OCDE, 2009a; OCDE, 2009b), mais son concept s'appuie sur une ligne directrice (OCDE, 1998) mise au point pour des études de 90 jours (toxicité subchronique). Ceci explique pourquoi un groupe n'était composé que de 10 mâles et 10 femelles seulement, plutôt que de 50 animaux par groupe et par sexe.

Or, les variations constatées entre les animaux d'un groupe dans des études subchroniques sont nettement plus faibles, en raison de changements pathologiques liés à l'âge, que celles qui sont inévitables dans des études menées sur le long terme. Comme le confirme l'étude actuelle, l'espérance de vie moyenne du rat en général et de la lignée Sprague-Dawley de l'éleveur Harlan qui lui a servi de base en particulier, lignée qui comparée à d'autres présente un taux relativement élevé de tumeurs spontanées, notamment de tumeurs mammaires et hypophysaires (Brix, 2005; Dinse, 2010), correspond à peu près à la durée de l'étude, soit deux ans. Il est par conséquent très probable que de nombreux animaux tombent malades spontanément pour les raisons les plus

diverses ou en raison de l'âge et meurent déjà au cours de l'étude. La répartition des décès dans les différents groupes peut être aléatoire, sachant qu'un effectif de 10 par groupe et par sexe est insuffisant pour déceler de manière fiable une tendance ou un effet. De même, il est impossible de donner des indications relatives à des relations dose-effet significatives sur le point statistique. Pour pouvoir poser des affirmations claires sur les résultats, les prélèvements aléatoires auraient dû être plus nombreux, comme le préconisent également les Lignes directrices de l'OCDE 451 et 453 pour les études de cancérogénèse.

Le BfR critique en outre le concept de l'étude quant aux expérimentations menées avec le *Roundup* qui ne prévoit pas de détermination de la dose moyenne journalière de glyphosate administrée. Il constate par ailleurs que la formule contenant du glyphosate utilisée lors de la culture du maïs génétiquement modifié NK603 (*Weathermax*) est différente de celle du *Roundup* utilisé pour les tests (*GT Plus*). En outre, la publication ne fournit pas d'autres informations sur la composition des formules utilisées.

La publication ne révèle pas si la teneur totale de maïs dans l'alimentation était de 33 % dans tous les groupes, ce qui signifie que la supplémentation éventuelle avec 11 % ou 22 % de maïs non génétiquement modifié n'est pas précisée. Les auteurs indiquent seulement que l'alimentation était équilibrée et doit être considérée comme « substantiellement équivalente », à l'exception du gène introduit. Aucune précision quant à la composition de l'alimentation n'est cependant fournie. En l'absence dans la publication de données relatives à l'absorption de nourriture et d'eau ainsi que sur l'évolution du poids corporel des animaux, il n'est pas possible de vérifier la nature effectivement équilibrée des régimes alimentaires. La publication ne présente pas non plus de précision sur l'identité de la ligne de maïs ayant servi de témoin et désignée comme « nearest isogenic non-transgenic control ». Une autre critique porte également sur l'absence d'analyse du maïs utilisé quant à la présence éventuelle de mycotoxines.

### 3.2 Remarques relatives à la présentation des résultats

La première partie de la publication, qui traite de la mortalité et des tumeurs apparues ainsi que d'autres changements pathologiques, ne contient que des données descriptives, mais aucune analyse statistique. L'indication d'une augmentation de « x % » ou de « x fois plus » rend les résultats plus imposants que si la publication avait uniquement indiqué des valeurs absolues.

Le BfR estime que l'augmentation de la mortalité en raison du traitement indiquée par les auteurs ne peut pas être confirmée par les données présentées. Les deux décès par tumeur de Wilms (néphroblastome) attestés dans deux groupes traités mais non clairement désignés de rats mâles n'ont pas de cause chimique et ne sont donc pas, comme le constatent justement les auteurs, liés au traitement. Ils ne devraient donc pas être utilisés comme preuves d'une mortalité plus élevée par rapport au groupe témoin non traité. Il n'est pas non plus possible de déceler des effets du *Roundup* dans l'eau d'abreuvement sur la mortalité des rats mâles.

Quant aux femelles, les auteurs citent les tumeurs mammaires comme première cause de mortalité. Or, ce type de tumeur est relativement fréquent en particulier chez les rats Sprague-Dawley et dans le cadre d'une alimentation *ad libitum* et c'est également ce type de tumeur que 50 % environ des animaux du groupe témoin de l'étude ont présenté. Pour pouvoir apprécier la différence rapportée avec les animaux traités (60 à 100 % sans dépendance de dose clairement définie), l'effectif étudié était insuffisant, comme expliqué plus haut, et la comparaison réalisée avec des données de contrôle historiques, publiées en 1992, doit être rejetée.

Il est extrêmement difficile d'évaluer les hypothèses de l'étude en raison des insuffisances de la présentation des données non différenciées. Ainsi, il ne suffit pas de répertorier dans le Tableau 2 que les observations concernaient le foie et l'appareil digestif. Il aurait fallu avoir recours à une affectation précise à un organe/tissu ainsi qu'à une caractérisation par diagnostic différentiel des résultats et une évaluation de leur degré de gravité. De surcroît, les graphiques relatifs à la mortalité et aux tumeurs ne concordent pas toujours avec les indications fournies dans le texte ou ne sont pas vérifiables a posteriori, par ex. dans le cas des décès par tumeur de Wilms.

L'exploitation statistique s'est limitée à l'analyse des paramètres biochimiques, en ayant recours à une analyse spécifique de discrimination (OPLS-DA = Orthogonal Partial Least Squares Discriminant Analysis), qui n'a été présentée que pour une sous-population (comparaison des femelles alimentées avec 33 % de maïs génétiquement modifié versus le groupe témoin). La figure 5A illustrant les paramètres biochimiques est en outre peu compréhensible ; il faudrait disposer des données individuelles pour toutes les dates de mesure afin d'en effectuer la vérification.

### 3.3 Remarques relatives aux mécanismes supposés par les auteurs

Une des hypothèses présentées par les auteurs consiste à supposer que l'augmentation des taux de tumeurs observée, en particulier dans les groupes de femelles traitées, trouve son origine dans des effets d'ingrédients du maïs génétiquement modifié NK603 ou de la formule contenant du glyphosate appliquée sur le système endocrinien. Or, selon l'appréciation du BfR, ils ne présentent pas d'arguments convaincants à ce sujet. Les points discutés en faveur de leur hypothèse sont les suivants :

- Les auteurs notent que la majorité des effets observés sont soumis à une relation dose-effet non monotone et présentent une valeur seuil. Ils en concluent que les effets nocifs observés résultent de toute évidence de modifications au niveau du système endocrinien. Ils citent à ce sujet un synoptique récent de von Vandenberg *et al.* (2012). Une lecture attentive de ce travail montre toutefois que la publication de Séralini en restitue un contenu erroné. Von Vandenberg *et al.* remettent expressément en question l'*existence d'une valeur seuil pour les effets nocifs* par des disruptions endocriniennes. Par conséquent, la littérature citée n'apporte aucune justification en faveur de l'affirmation des auteurs. En outre, la présence d'une relation dose-effet non monotone ne signifie pas que les effets sont provoqués par des actions sur le système endocrinien. En effet, ils ont également été décrits pour d'autres substances, par ex. pour des minéraux essentiels (Stern, 2010; Calabrese 2008), où la courbe de la relation dose-effet non monotone ne repose pas sur une atteinte du système endocrinien. Lorsqu'il s'agit d'une *relation dose-effet non monotone*, on observe un rapport quantitatif entre la dose administrée et l'effet qui n'est cependant pas monotone dans l'ensemble de la plage posologique. Les données présentées ne démontrent *aucune relation dose-effet évidente* entre la dose administrée et les effets nocifs observés. Les jeux de données obtenus à partir des 3 dosages et du groupe témoin avec des effectifs <10 par groupe et par sexe ne permettent pas de déduire des informations statistiquement vérifiables sur des relations effet-dose.
- Pour appuyer leur thèse, les auteurs renvoient aux données obtenues par la détermination des taux sériques de testostérone et d'œstradiol (cf. Figure 5B). La figure présente les différents taux hormonaux des femelles individuelles du groupe témoin et du groupe dont l'alimentation comportait 33 % de maïs génétiquement modifié NK603 à 15 mois après le début des essais. Dans le cadre d'une discussion scientifique équilibrée, on s'attendrait à une remise en question critique de certains points par les auteurs. Ainsi, des écarts statistiquement significatifs des taux hormonaux pourraient s'apprécier tout simplement à

l'aide des moyennes avec des écarts standard. La Figure 5B n'en permet pas la vérification a posteriori avec la précision requise. En outre, les données correspondantes pour les mâles ne sont pas fournies. Par ailleurs, les auteurs n'ont pas tenu compte des variations naturelles des taux hormonaux par le rythme circadien et lors d'un cycle œstrien en tant que cause possible des résultats présentés dans la Figure 5. Il est également à noter que les femelles Sprague-Dawley présentent déjà très précocement des anomalies (dès 4 à 6 mois, OCDE 2009) du cycle œstrien. Les « différences » observées 15 mois après le début de l'étude entre les animaux témoins et les animaux traités pourraient donc également résulter de fluctuations des taux hormonaux sériques non induites par les substances étudiées. Si l'on suppose que l'affirmation des auteurs, à savoir l'incidence augmentée notamment des tumeurs mammaires à considérer comme liée au taux hormonal, comme exacte, on devrait donc s'attendre à un écart significatif sur le plan statistique du taux d'œstradiol des femelles du groupe ayant reçu 33 % de maïs génétiquement modifié NK603 dans leur alimentation par rapport aux femelles du groupe contrôle. Or, les données présentées n'en font pas état.

- Les auteurs présentent en plus l'hypothèse que le maïs NK603 et le Roundup peuvent entraîner des perturbations hormonales de par leur effet sur le système des œstrogènes. Ils prétendent ainsi que des teneurs plus faibles en certains acides organiques (acide caféique et acide férulique) dans le maïs NK603 seraient responsables des effets observés. Ces acides exercent, d'après les auteurs, des effets protecteurs chez l'animal et agissent sur le métabolisme des œstrogènes. Or, il n'est pas possible de lire des écarts significatifs du taux hormonal des femelles du groupe alimenté avec du maïs NK603 dans les données présentées. D'autres facteurs, tels qu'une éventuelle modulation des récepteurs d'œstrogènes, ne sont pas considérés dans l'expérimentation. En outre, la présentation d'effets protecteurs potentiels par des ingrédients végétaux sur la genèse de tumeurs ne reflète pas l'état actuel des connaissances scientifiques. Les auteurs avancent que l'effet de la formule contenant du glyphosate pourrait être lié à une inhibition de l'aromatase ou à une interaction avec des récepteurs cellulaires d'œstrogènes ou d'androgènes. Ces mécanismes supposés n'ont toutefois pas fait l'objet d'une vérification expérimentale dans l'étude mais reposent sur des résultats obtenus lors d'examen *in vitro* dont la transposabilité sur la situation *in vivo* avait déjà été mise en question par le BfR dans des prises de position antérieures. Ainsi, les auteurs ne fournissent pas suffisamment de données expérimentales en faveur de leur thèse selon laquelle les effets observés seraient dus à une action endocrino-toxique du maïs génétiquement modifié NK603 ou du *Roundup*.

#### 4 Références

Bellé, R. et al. (2007). Sea urchin embryo, DNA-damaged cell cycle checkpoint and the mechanisms initiating cancer development. *Journal de la Société de Biologie* 201 (3), 317- 327.

Benachour, N. et al. (2007). Time- and dose-dependent effects of Roundup on human embryonic and placental cells. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology* 53 (1), 126-133.

Benachour, N., Séralini, G.-E. (2009). Glyphosate formulations induce apoptosis and necrosis in human umbilical, embryonic, and placental cells. *Chemical Research in Toxicology* 22 (1), 97-105.

Brix, A. E. et al. (2005). Incidences of selected lesions in control female Harlan Sprague-Dawley rats from two-year studies performed by the National Toxicology Program. *Toxicologic Pathology* 33 (4), 477-483.

Calabrese, E. J. (2008). Hormesis: Why it is important to toxicology and toxicologists. *Environ Toxicol Chem.* 27:1451-1474.

Dinse, D. E. et al. (2010). Comparison of NTP historical control tumor incidence rates in female Harlan Sprague Dawley and Fischer 344/N rats. *Toxicologic Pathology* 38 (5), 765-775.

European Commission (2002). Review report for the active substance glyphosate. 6511/VI/99-final, 21 January 2002. Finalised in the Standing Committee on Plant Health at its meeting on 29 June 2001 in view of the inclusion of glyphosate in Annex I of Directive 91/414/EEC.

EFSA (2003a). Opinion of the Scientific Panel on Genetically Modified Organisms on a request from the Commission related to the Notification (Reference CE/ES/00/01) for the placing on the market of herbicide-tolerant genetically modified maize NK603, for import and processing, under Part C of Directive 2001/18/EC from Monsanto (Question No EFSA-Q- 2003-003). *The EFSA Journal* 10, 1-13.

EFSA (2003b). Opinion of the Scientific Panel on Genetically Modified Organisms on a request from the Commission related to the safety of foods and food ingredients derived from herbicide-tolerant genetically modified maize NK603, for which a request for placing on the market was submitted under Article 4 of the Novel Food Regulation (EC) No 258/97 by Monsanto (Question No EFSA-Q-2003-002). *The EFSA Journal* 9, 1-14.

EFSA (2009). Scientific Opinion of the Panel on Genetically Modified Organisms on applications (EFSA-GMO-NL-2005-22 and EFSA-GMO-RX-NK603) for the placing on the market of the genetically modified glyphosate tolerant maize NK603 for cultivation, food and feed uses and import and processing, and for renewal of the authorisation of maize NK603 as existing product. *The EFSA Journal* 1137, 1-50.

Gasnier, C. et al. (2009). Glyphosate-based herbicides are toxic and endocrine disruptors in human cell lines. *Toxicology* 262 (3), 184-191.

OECD (1998). Repeated Dose 90-Day Oral Toxicity Study in Rodents. Test Guideline No. 408. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, OECD, Paris.

OECD (2009a). Carcinogenicity Studies. Test Guideline No. 451. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, OECD, Paris.

OECD (2009b). Combined Chronic Toxicity/Carcinogenicity Studies. Test Guideline No. 453. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, OECD, Paris.

OECD (2009c). Guidance document for histologic evaluation of endocrine and reproductive tests in rodents, part 3: Female reproductive system. OECD Environment, Health and Safety Publications, Series on Testing and Assessment, No. 106, OECD, Paris.

Richard, S. et al. (2005). Differential effects of glyphosate and Roundup on human placental cells and aromatase. *Environmental Health Perspectives* 113 (6), 716-720.

Séralini, G.-E. et al. (2012). Long term toxicity of a Roundup herbicide and a Roundup-tolerant genetically modified maize. *Food and Chemical Toxicology*, Article in Press.

Stern, B. R. (2010). Essentiality and toxicity in copper health risk assessment: Overview, update and regulatory considerations. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 73:114-127.

Vandenberg, L. N. et al. (2012). Hormones and endocrine-disrupting chemicals: Low-dose effects

and nonmonotonic dose responses. *Endocrine Reviews* 33 (3), 378-455.