

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 1^{er} septembre 2015

AVIS **de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation,** **de l'environnement et du travail**

**relatif à l'évaluation de certaines données complémentaires relatives au maïs
génétiquement modifié MON87427 (dossier n° EFSA-GMO-BE-2012-110)**

L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.

L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.

Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.

Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L.1313-1 du code de la santé publique).

Ses avis sont rendus publics.

L'Anses a été saisie le 2 juin 2015 par la Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DGCCRF) pour la réalisation de l'expertise suivante : Demande d'avis relatif à l'évaluation de certaines données complémentaires relatives au maïs génétiquement modifié MON87427 (dossier n° EFSA-GMO-BE-2012-110).

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

Conformément au Règlement (CE) n° 1829/2003, notamment aux articles 6 et 18, l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) est chargée de procéder à l'évaluation des dossiers concernant les denrées alimentaires et les aliments pour animaux issus de plantes génétiquement modifiées et de rendre un avis à la Commission Européenne. L'EFSA a cependant offert la possibilité aux Etats membres de faire connaître leurs observations sur les dossiers initiaux.

Dans ce cadre, le dossier n° EFSA-GMO-BE-2012-110 de demande d'autorisation de mise sur le marché du maïs génétiquement modifié MON87427 a été évalué par l'Anses en 2013 (saisine 2013-SA-0004). En l'absence d'une étude de toxicité sub-chronique de 90 jours réalisée avec ce maïs, l'Agence a émis un avis défavorable le 2 avril 2013¹.

Depuis, le pétitionnaire a fourni des données complémentaires par rapport au dossier initial, dont une étude de toxicité sub-chronique de 90 jours, et le panel OGM de l'EFSA a rendu son avis le

¹ Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à une demande d'autorisation de mise sur le marché, au titre du règlement CE n° 1829/2003 du maïs génétiquement modifié MON87427, développé afin de présenter une tolérance au glyphosate dans certaines parties de la plante, pour l'importation, la transformation et l'utilisation en alimentation humaine et animale de cet OGM.

<https://www.anses.fr/fr/system/files/BIOT2013sa0004.pdf>

27 mai 2015². Dans la perspective du vote par les Etats membres sur ce dossier au Comité Permanent des Végétaux, des Animaux, des Denrées Alimentaires et des Aliments pour Animaux (CPVADAAA), section OGM, la DGCCRF a saisi l'Anses afin qu'elle procède à l'évaluation de ces données complémentaires.

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise - Prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) ».

L'expertise collective a été effectuée par le Groupe de Travail (GT) « Biotechnologie », réuni le 16 juillet et le 19 août 2015. L'évaluation du dossier se base sur les lignes directrices de l'EFSA³ et⁴ et sur les éléments complémentaires jugés nécessaires par les experts du GT « Biotechnologie ».

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise. Les déclarations d'intérêts des experts sont rendues publiques *via* le site internet de l'Anses (www.anses.fr).

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU GROUPE DE TRAVAIL

Information générale

Le maïs MON87427 a été génétiquement modifié afin d'introduire le gène *cp4 epsps* dans son génome. Ce gène code la protéine CP4 EPSPS, qui est une 5-enolpyruvylshikimate-3-phosphate synthase isolée d'*Agrobacterium* sp. strain CP4. Elle confère la tolérance au glyphosate. Dans le cas du maïs MON87427, le gène ne s'exprime pas dans les tissus reproducteurs mâles et un traitement avec du glyphosate permet de produire artificiellement un maïs mâle stérile. Cette modification génétique a pour but de faciliter la production d'hybrides.

Rappels sur l'évaluation de la sécurité sanitaire du maïs MON87427

Le dossier initial déposé à l'EFSA en 2012 (dossier n° EFSA-GMO-BE-2012-110) correspondait à une première demande d'autorisation de mise sur le marché du maïs génétiquement modifié MON87427 pour l'importation, la transformation et l'utilisation en alimentation humaine et animale de cet OGM, au titre du règlement (CE) n° 1829/2003. Il ne concernait pas sa mise en culture.

L'Anses a été saisie le 7 janvier 2013 par la DGCCRF d'une demande d'avis relatif à cette demande d'autorisation de mise sur le marché. Dans son avis du 2 avril 2013¹ (saisine 2013-SA-0004), elle concluait que "*l'absence d'une étude de toxicité sub-chronique de 90 jours à partir d'un produit issu du maïs MON87427 traité avec le glyphosate ne permet pas de réaliser une évaluation complète du risque toxicologique de ce maïs.*"

² EFSA GMO Panel (EFSA Panel on Genetically Modified Organisms), 2015. Scientific Opinion on application (EFSA-GMO-BE-2012-110) for the placing on the market of tissue-selective herbicide-tolerant genetically modified maize MON 87427 for food and feed uses, import and processing under Regulation (EC) No 1829/2003 from Monsanto. EFSA Journal 2015; 13(6): 4130, 25 pp.

³ EFSA Panel on Genetically Modified Organisms (GMO), 2011. Guidance for risk assessment of food and feed from genetically modified plants, The EFSA Journal 2011; 9(5): 2150, 37 pp.

⁴ Guidance document of the Scientific Panel on Genetically Modified Organisms for the risk assessment of genetically modified plants and derived food and feed, The EFSA Journal 2006; 99: 1-100.

Analyse des éléments fournis par le pétitionnaire

Les sections, telles que définies dans le formulaire de commentaires de l'EFSA, sont reprises ci-dessous. Seuls sont renseignés les paragraphes pour lesquels une actualisation de l'avis de l'Anses du 2 avril 2013¹ est nécessaire.

A. Identification et caractérisation du danger

A.2 Caractérisation moléculaire

A.2.2 Information relative à la plante GM

A.2.2.2 Information sur les séquences effectivement insérées/supprimées ou altérées

Les données fournies lors de l'évaluation initiale montraient :

- une insertion complète et unique de l'ADN-T portant la cassette d'expression du gène *cp4 epsps* dans le génome du maïs MON87427.
- l'absence de séquences issues du plasmide utilisé pour la transformation.
- des remaniements aux jonctions entre l'ADN-T et l'ADN génomique : délétion de 140 paires de bases au site d'insertion de l'ADN-T et insertion de 41 et 24 paires de bases en 5' et 3' de l'ADN-T, respectivement.

Les analyses bioinformatiques ont été actualisées, en utilisant les bases de données les plus récentes, mises à jour en janvier 2015⁵. L'analyse des séquences nucléiques de l'insert et des jonctions entre l'ADN-T et l'ADN génomique ne met pas en évidence d'homologie fonctionnelle significative avec celles d'allergènes ou de toxines connus. Par ailleurs, la modification génétique ne semble pas avoir interrompu un gène endogène.

A.2.3 Conclusions

Les analyses bioinformatiques actualisées ne soulèvent pas de question particulière liée à la consommation du maïs MON87427 et de ses produits dérivés.

A.3 Evaluation comparative

A.3.1 Critères de sélection des comparateurs

Le maïs MON87427 a été obtenu par transformation de la lignée LH198 x Hill. L'événement a ensuite été introgressé dans un fonds génétique LH198, puis dans un fonds génétique HCL301. Pour l'évaluation comparative, le maïs MON87427 utilisé est l'hybride obtenu en croisant cette lignée avec la lignée LH287. Le témoin utilisé comme comparateur est à juste titre l'hybride HCL301 x LH287. Le maïs MON87427 est également comparé à 24 et 25 variétés commerciales conventionnelles pour, respectivement, l'analyse de composition d'une part et l'analyse des caractéristiques agronomiques et phénotypiques d'autre part.

A.3.6 Conclusion

Les données complémentaires fournies par le pétitionnaire ne modifient pas la conclusion de l'évaluation comparative qui figure dans l'avis de l'Anses du 2 avril 2013¹ :

"La composition chimique du fourrage et des grains du maïs MON87427 obtenu en conditions standards de culture traité ou non avec le glyphosate est équivalente à la composition des fourrages et des grains issus de maïs témoin et des variétés commerciales testées.

Les caractéristiques phénotypiques et agronomiques mesurées du maïs MON87427 traité ou non avec le glyphosate sont équivalentes à celles des maïs témoins et des variétés de maïs conventionnelles hormis le caractère de résistance à l'herbicide glyphosate."

⁵ NT_2015 (non redundant nucleotide database), NR_2015 (non redundant amino acid database), EST_2015 (Expressed Sequence Tag database), PRT_2015 (protein database), AD_2015 (allergen database), TOX_2015 (toxin database), BCT_2015 (bacterial genome sequence database), PLS_2015 (plasmid genome sequence database).

A.4 Evaluation toxicologique

A.4.1 Lignes directrices normalisées des tests de toxicité

La toxicité potentielle du maïs MON87427 a été évaluée à partir d'analyses et de tests réalisés sur la protéine CP4 EPSPS et sur les grains de ce maïs. L'étude de toxicité sub-chronique de 90 jours chez le rat a été réalisée en 2010 selon la ligne directrice OCDE 408⁶ et en conformité avec les B.P.L.

A.4.2 Evaluation des protéines nouvellement produites

Les analyses bioinformatiques, actualisées en 2015, ne mettent pas en évidence d'homologie significative entre la séquence de la protéine CP4 EPSPS et des allergènes ou des toxines connus.

Le dossier initial comportait un test de toxicité aiguë sur des souris par administration orale unique de la protéine CP4 EPSPS, obtenue par expression dans une souche d'*E. coli*. Aucun effet toxique n'a été observé à la dose maximale testée, soit 572 mg/kg de poids corporel pour les deux sexes.

A.4.5 Evaluation de l'aliment dérivé de plante GM (denrées alimentaires et/ou aliments pour animaux)

A.4.5.1 Dispositif expérimental et performances de l'étude de toxicité sub-chronique de 90 jours chez les rongeurs

Les grains de maïs entrant dans les régimes alimentaires⁷ ont été incorporés à la dose de 33 % uniquement. Les contrôles réalisés sur ces grains ont notamment porté sur les métaux lourds, les aflatoxines et les pesticides. Cinq groupes de 12 rats mâles et 12 rats femelles, lignée Sprague Dawley, ont été nourris avec des régimes alimentaires contenant la variété génétiquement modifiée MON87427 (génération [LH198 BC₃F₇ x LH287] F₂) traitée avec du glyphosate, la variété témoin LH198 x LH287 et trois variétés commerciales conventionnelles.

Le pétitionnaire a comparé les groupes avec des ANOVA et des tests de Dunnett (poids corporel, consommation de nourriture, signes cliniques et poids des organes) et des tests exacts de Fisher (données histologiques). L'erreur de type 1 a été fixée à 1 % et 5 %. Les analyses ont été réalisées séparément pour les mâles et les femelles.

A.4.5.2 Interprétation des études sur animaux

Les différences significatives observées ne sont pas biologiquement pertinentes comparativement aux valeurs avant traitement ou en regard des données historiques issues du même centre investigateur, pour des études menées dans des conditions similaires (rats Sprague Dawley d'âge similaire et régime contenant 33 % de maïs conventionnel). Dans ces conditions, et en l'absence de signes lésionnels macro- ou microscopiques, ces différences ne permettent pas de conclure à un effet toxique.

A.4.6 Conclusion

L'évaluation de la sécurité de la protéine CP4 EPSPS exprimée dans le maïs MON87427 ne met pas en évidence d'éléments évocateurs d'un effet toxique de cette protéine sur la santé humaine et animale. L'étude de toxicité sub-chronique de 90 jours chez le rat, réalisée avec des grains de maïs MON87427, ne met pas en évidence d'effets ayant une signification biologique. La dose sans effet observé (NOEL) équivaut à 33 % de maïs MON87427.

⁶ OCDE (1998). Guideline for testing of chemicals N°408. Repeated dose 90-day oral toxicity study in rodents. Paris, France.

⁷ Le pétitionnaire indique que les échantillons destinés à l'étude de toxicité sub-chronique de 90 jours ont été traités avec de l'eau de Javel, du savon et de l'acétone. Il s'agit peut-être d'une erreur, mais ce point aurait nécessité une clarification, qu'il n'a pas été possible d'obtenir auprès de l'EFSA.

Cette étude, mise en œuvre avant les recommandations de l'Anses et de l'EFSA (2011)⁸ et ⁹, ne comporte pas d'évaluation de la puissance des tests statistiques.

A.5 Evaluation de l'allergénicité

A.5.4 Conclusion

Les analyses bioinformatiques ont été actualisées en 2015. Les résultats de ces analyses, qui ont été réalisées selon les recommandations de l'EFSA (2011), ne modifient pas la conclusion de l'évaluation de l'allergénicité qui figure dans l'avis du 2 avril 2013¹ :

"Le potentiel allergénique et adjuvant de la protéine CP4 EPSPS exprimée dans le maïs transgénique MON87427 peut être considéré comme extrêmement faible. Aucun élément ne suggère que l'allergénicité du maïs transgénique MON87427 est différente de celle du maïs témoin.

La consommation de maïs transgénique MON87427 et des produits qui en dérivent, ne présente a priori pas de risque d'allergénicité supérieur à celle d'un maïs non transgénique."

A.6 Evaluation nutritionnelle

A.6.3 Conclusions de l'évaluation nutritionnelle

L'équivalence de composition entre les grains et le fourrage du maïs MON87427, traité ou non avec du glyphosate, et les grains et le fourrage de variétés conventionnelles de maïs étant démontrée, une évaluation nutritionnelle de ce maïs n'est pas nécessaire.

Conclusions du Groupe de travail « Biotechnologie »

Le pétitionnaire a complété son dossier en réalisant une étude de toxicité par administration répétée de 90 jours chez le rat. Il fournit également de nouvelles analyses bioinformatiques. L'ensemble de ces éléments ne permet pas d'identifier un risque sanitaire lié à la consommation de graines et produits dérivés du maïs MON87427.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de la sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail endosse les conclusions du Groupe de travail « Biotechnologie ».

Le directeur général

Marc Mortureux

MOTS-CLES

OGM, maïs MON87427, tolérance au glyphosate, CP4 EPSPS

⁸ Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (2011). Recommandations pour la mise en œuvre de l'analyse statistique des données issues des études de toxicité sub-chronique de 90 jours chez le rat dans le cadre des demandes d'autorisation de mise sur le marché d'OGM. Avis de l'ANSES, rapport d'expertise collective, 95 pages.

⁹ EFSA guidance on conducting repeated-dose 90-day oral toxicity study in rodents on whole food/feed. The EFSA Journal 2011; 9(12):2438.