

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 une demande d'autorisation de mise sur le marché, au titre du Règlement (CE) n° 1829/2003 relatif aux denrées et aux aliments pour animaux génétiquement modifiés, du maïs génétiquement modifié MON87427 x MON89034 x NK603, développé pour être résistant à certains insectes et tolérant au glyphosate, pour l'importation, la transformation, ainsi que l'utilisation en alimentation humaine et animale de cet OGM (dossier n° EFSA-GMO-BE-2013-117)

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 4 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 une demande d'autorisation de mise sur le marché, au titre du Règlement (CE) n° 1829/2003 relatif aux denrées et aux aliments pour animaux génétiquement modifiés, du maïs génétiquement modifié MON87427 x MON89034 x NK603, développé pour être résistant à certains insectes et tolérant au glyphosate, pour l'importation, la transformation, ainsi que l'utilisation en alimentation humaine et animale de cet OGM (dossier n° EFSA-GMO-BE-2013-117).

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 États membres de faire connaître leurs observations sur les dossiers initiaux. C'est dans ce cadre que la DGCCRF a sollicité l'avis de l'Anses.

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 19 août 2015. L'évaluation du dossier se base sur les lignes directrices de l'EFSA¹ et ² 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

Les sections, telles que définies dans le formulaire de commentaires de l'EFSA, sont reprises ci-dessous.

PARTIE I - INFORMATIONS GÉNÉRALES

Le maïs est une culture des zones tempérées à tropicales. La France est le second producteur européen après l'Ukraine. Au niveau mondial, le maïs est la céréale la plus importante pour l'alimentation humaine et animale en production, la seconde après le blé en surface cultivée (FAOSTAT, 2013³) et 32 % du maïs cultivé était génétiquement modifié en 2013⁴.

Les plantes sont récoltées entières avant la maturité complète des grains pour produire du fourrage ou de l'ensilage destiné à l'alimentation animale, ou bien sous forme de grains mûrs utilisés en alimentation animale ou humaine. Le maïs est également utilisé pour la production de biocarburants, de biogaz ou de bioplastique. Il est pauvre en protéines et la teneur des grains en deux acides aminés indispensables, la lysine et le tryptophane, est faible.

Ce dossier correspond à une première demande d'autorisation de mise sur le marché pour l'importation, la transformation et l'utilisation en alimentation humaine et animale du maïs MON87427 x MON89034 x NK603. Il ne concerne pas sa mise en culture. Ce maïs est issu du croisement conventionnel des maïs génétiquement modifiés MON87427 et MON89034 x NK603. Il possède les caractères agronomiques apportés par ces maïs : la résistance à certains insectes (grâce aux protéines Cry1A.105 et Cry2Ab2) et la tolérance au glyphosate (grâce aux protéines CP4 EPSPS et CP4 EPSPS L214P). Il convient de rappeler que si ce maïs venait à être importé, il devrait satisfaire à la réglementation relative à l'utilisation des produits phytosanitaires sur ce type de plantes.

Le maïs MON87427 a fait l'objet d'une évaluation par l'Anses lors de la phase de consultation des Etats membres (saisine 2013-SA-0004). Dans son avis du 2 avril 2013⁵, l'Agence indique qu'elle

¹ 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.

² 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.

³ <http://faostat.fao.org/>

⁴ James C (2013). Global Status of Commercialized Biotech/GM Crops: 2013. *ISAAA Brief* No. 46. ISAAA: Ithaca, NY.

⁵ 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>

n'est pas en mesure de se prononcer sur la sécurité sanitaire de cet OGM en l'absence d'une étude de toxicité sub-chronique de 90 jours. Depuis cette date, des données complémentaires ont été fournies par le pétitionnaire, dont une étude de toxicité sub-chronique. La DGCCRF a saisi l'Anses afin qu'elle procède à l'évaluation de ces données complémentaires. Dans son avis du 1^{er} septembre 2015 (saisine 2015-SA-0115), l'Agence conclut :

"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."

L'avis du comité d'experts (panel OGM) de l'EFSA sur ce maïs a été publié le 19 juin 2015⁶. Celui-ci conclut que le maïs MON87427, tel qu'il est décrit dans le dossier du pétitionnaire, est aussi sûr que les variétés de maïs conventionnelles quant à ses effets potentiels sur la santé humaine et animale et sur l'environnement pour les usages prévus dans la demande d'autorisation de mise sur le marché.

Le maïs MON89034 x NK603 a été évalué par l'Afssa (saisine 2007-SA-0299). Dans son avis du 20 novembre 2007⁷, l'Agence conclut :

"L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments considère que, compte tenu des réserves faites sur l'étude de toxicité 90 jours avec le maïs MON 89034, elle ne peut pas se prononcer sur la sécurité sanitaire des produits dérivés des variétés de maïs portant l'événement de transformation MON 89034 x NK 603."

L'Afssa rappelle également la nécessité de fournir des informations complémentaires qui permettent de lever toute ambiguïté sur le fait que l'intégration de l'événement MON 89034 s'est faite dans une région fonctionnelle ou non du génome du maïs (avis de l'Afssa du 20 novembre 2007)."

L'avis du panel OGM de l'EFSA sur ce maïs a été publié le 29 Septembre 2009⁸. Celui-ci conclut qu'il est aussi sûr que les variétés de maïs conventionnelles quant à ses effets potentiels sur la santé humaine et animale et sur l'environnement. Dans l'Union Européenne, ce maïs est autorisé pour l'utilisation en alimentation humaine et animale depuis le 28 juillet 2010⁹.

⁶ 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.

http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific_output/files/main_documents/4130.pdf

⁷ Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à un dossier d'autorisation de mise sur le marché d'un maïs génétiquement modifié MON 89034 x NK 603 résistant à des insectes et tolérant à un herbicide, pour l'importation et l'utilisation en alimentation humaine et animale de grains et de ses produits dérivés, au titre du règlement (CE) n° 1829/2003.

<https://www.anses.fr/fr/system/files/BIOT2007sa0299.pdf>

⁸ EFSA Panel on Genetically Modified Organisms (GMO); Scientific Opinion on application (EFSAGMO-NL-2007-38) for the placing on the market of insect resistant and herbicide tolerant genetically modified maize MON89034 x NK603 for food and feed uses, import and processing under Regulation (EC) No 1829/2003 from Monsanto. EFSA Journal 2009; 7(9): 1320. [29 pp.].

http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific_output/files/main_documents/gmo_op_ej1320_GMmaize_MON89034xNK603_en%2C2.pdf

⁹ Décision 2010/420/UE de la Commission du 28 juillet 2010 autorisant la mise sur le marché de produits contenant du maïs génétiquement modifié MON89034xNK603 (MON-89034-3xMON-00603-6), consistant en ce maïs ou produits à partir de celui-ci, en application du règlement (CE) n° 1829/2003 du Parlement européen et du Conseil (JO L 197 du 29.7.2010, pp. 15-18).

PARTIE II - INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

II.1. Identification et caractérisation des dangers

II.1.1. Informations concernant les plantes réceptrices ou (le cas échéant) parentales

Le maïs génétiquement modifié MON87427 x MON89034 x NK603 soumis à la présente saisine est issu du croisement conventionnel des maïs MON87427 et MON89034 x NK603. Les fonds génétiques des maïs utilisés pour le croisement sont respectivement LH198 et LH287.

II.1.2. Caractérisation moléculaire

II.1.2.1. Informations concernant la modification génétique

Le maïs MON87427 x MON89034 x NK603 a été obtenu par croisement conventionnel des maïs MON87427 et MON89034 x NK603. Aucun vecteur de transformation n'a été utilisé pour générer ce maïs.

Les lignées MON87427 et MON89034 ont été développées par transformation d'embryons immatures de maïs à l'aide d'*Agrobacterium tumefaciens*. Le maïs NK603 a été obtenu par biolistique (bombardement de particules). Les ADN-T contenus dans le maïs MON87427 x MON89034 x NK603 proviennent des lignées parentales et contiennent les cassettes d'expression des gènes *cp4-epsps* (3 copies, dont l'une code la protéine CP4 EPSPS L214P, qui présente une substitution d'une leucine par une proline à la position 214 de la protéine), *cry1A.105* et *cry2Ab2*.

Le gène *cp4-epsps* code une 5-enolpyruvylshikimate-3-phosphate synthase (EPSPS) isolée d'*Agrobacterium tumefaciens* sp. strain CP4. La protéine CP4 EPSPS confère à la plante la tolérance au glyphosate. Les gènes *cry1A.105* et *cry2Ab2* proviennent de la bactérie *Bacillus thuringiensis*. Ils codent des protéines qui confèrent à la plante la résistance pyrale du maïs (*Ostrinia nubilalis*) et à d'autres lépidoptères.

II.1.2.2. Informations concernant la plante génétiquement modifiée

Les caractères agronomiques introduits dans le maïs MON87427 x MON89034 x NK603 sont la résistance à certains insectes et la tolérance au glyphosate.

Les séquences effectivement insérées dans les lignées parentales ont été analysées précédemment. Les résultats montrent que chaque lignée parentale contient un seul ADN-T complet. L'analyse par Southern blot de l'ADN génomique de la génération F₁ du maïs MON87427 x MON89034 x NK603 confirme la présence des trois ADN-T issus des maïs parentaux et montre une organisation identique à celle de ces maïs. Aucune nouvelle donnée de séquence n'a été générée. Seules les analyses bioinformatiques des séquences (inserts et jonctions) des maïs parentaux ont été actualisées en utilisant les bases de données de 2013. Pour chaque parent, l'insertion de l'ADN-T ne génère pas de nouveau cadre ouvert de lecture présentant une certaine homologie avec une toxine, un allergène ou une protéine biologiquement active. Aucun gène ou ORF de maïs ne semble avoir été interrompu par cette insertion.

Les teneurs en protéines Cry1A.105, Cry2Ab2 et CP4 EPSPS des grains et du fourrage du maïs MON87427 x MON89034 x NK603 traité avec du glyphosate ont été analysées par des tests ELISA :

- les teneurs moyennes des protéines Cry1A.105 et Cry2Ab2 sont respectivement de 5,7 (± 1,7) et 5,1 (± 1,6) µg/g poids frais dans le fourrage et 3,8 (± 0,77) et 1,4 (± 0,34) µg/g poids frais dans les grains. Ces valeurs sont proches de celles mesurées dans le fourrage et les grains du maïs MON89034 (qui est le parent qui amène les gènes codant ces protéines), dont les teneurs moyennes en protéine Cry1A.105 sont respectivement de 6,2 et 3,8 µg/g poids frais, et les teneurs moyennes en protéine Cry2Ab2 de 5,6 et 1,4 µg/g poids frais, respectivement.

- les teneurs en protéine CP4 EPSPS sont respectivement de 50,0 ($\pm 1,7$) et 8,0 ($\pm 1,74$) $\mu\text{g/g}$ poids frais dans le fourrage et les grains. Les teneurs moyennes mesurées dans les lignées MON87427 et NK603 sont respectivement de 37 et 16 $\mu\text{g/g}$ poids frais dans le fourrage et 3,9 et 4,8 $\mu\text{g/g}$ poids frais dans le grain.

II.1.2.4. Conclusions de la caractérisation moléculaire

Les éléments présentés dans le dossier relatifs à la caractérisation moléculaire du maïs génétiquement modifié MON87427 x MON89034 x NK603 ne soulèvent pas de problème particulier lié à la consommation de ce maïs.

II.1.3. Evaluation comparative

II.1.3.1. Choix de l'équivalent non transgénique et des comparateurs supplémentaires

Le maïs MON87427 x MON89034 x NK603 de la génération F₁ est comparé à juste titre avec le maïs témoin LH198 x LH287 et un total de 22 et 19 variétés commerciales conventionnelles de maïs pour, respectivement, l'analyse de composition d'une part et la caractérisation agronomique et phénotypique d'autre part.

II.1.3.2. Dispositif expérimental et analyse statistique des données issues des essais au champ pour l'analyse comparative

Le maïs MON87427 x MON89034 x NK603 et le témoin LH198 x LH287 ont été cultivés sur 8 sites aux USA en 2010, de même que les variétés commerciales (4 variétés par site). Le maïs génétiquement modifié a été cultivé sur chaque site avec 2 modalités : traité ou non traité avec du glyphosate (respectivement T et NT). Chaque modalité (variété témoin, variétés commerciales et variété génétiquement modifiée T et NT) a été répétée quatre fois sur chaque site selon un plan d'expérience en blocs randomisés.

Les caractéristiques de ce plan d'expérience respectent les recommandations de l'EFSA (2011).

Les caractéristiques phénotypiques, agronomiques et de composition sont comparées à l'aide d'analyses de variance (ANOVA) réalisées site par site puis en regroupant les résultats de tous les sites expérimentaux. Le maïs MON87427 x MON89034 x NK603 (T et NT) est comparé à la variété témoin par des tests de différence et aux variétés commerciales par des tests d'équivalence. Pour certains paramètres, il n'est pas possible de conclure, car l'absence de variabilité entre les variétés commerciales pour ces paramètres ne permet pas de déterminer les limites d'équivalence. C'est le cas pour la teneur en NDF (Neutral Detergent Fiber) et en acides gras totaux dans le fourrage et pour la teneur en vitamine B2 et en sodium dans le grain (analyse de composition). C'est également le cas du paramètre "root lodged plants" (caractérisation agronomique et phénotypique).

L'ANOVA est réalisée avec un modèle linéaire mixte incluant :

- un effet fixe "génotype" (indiquant s'il s'agit du maïs MON87427 x MON89034 x NK603 (T ou NT), de la variété témoin ou des variétés commerciales),
- des effets aléatoires : "site", "bloc dans le site" et "variété commerciale".

L'erreur de type 1 retenue par le pétitionnaire est de 10 % pour les tests de différence et de 5 % pour les tests d'équivalence. Le modèle statistique utilisé, qui inclut un effet fixe "génotype" et un effet aléatoire "variété commerciale", correspond à celui proposé par l'EFSA (2011).

Les résultats des tests statistiques sont interprétés selon l'approche décrite par l'EFSA (2010)¹⁰, en classant les variables en 4 catégories selon les résultats du test d'équivalence et 7 types après combinaison avec les résultats des tests de différence.

¹⁰ Statistical considerations for the safety evaluation of GMOs, The EFSA Journal 2010; 8(1):1250.

L'EFSA a commandé un rapport indépendant sur le traitement statistique des résultats de l'analyse de composition et de la caractérisation agronomique et phénotypique. Ce rapport conclut que bien qu'une part substantielle des statistiques soit conduite en conformité avec les lignes directrices de l'EFSA, un certain nombre de divergences entre les calculs réalisés dans le cadre de cette expertise et ceux fournis par le pétitionnaire sont apparues. En conséquence, l'EFSA a posé une série de questions au pétitionnaire et des informations complémentaires sont demandées.

II.1.3.3. Sélection du matériel et des composés pour analyse

Les composés analysés correspondent à ceux du document consensus de l'OCDE (2002)¹¹, à l'exception du sélénium, Le pétitionnaire n'explique pas pourquoi ce composé n'a pas été étudié, mais les analyses réalisées sont recevables.

II.1.3.4. Analyse comparative de la composition

L'analyse de composition porte uniquement sur le grain cru et le fourrage. Aucune donnée n'est fournie sur les produits dérivés du maïs MON87427 x MON89034 x NK603.

Les mesures de 74 composés (65 dans les grains et 9 dans le fourrage) parmi les 79 analysés sont utilisables pour les analyses statistiques. L'analyse combinée de l'ensemble des sites d'expérimentation de 2010 montre que le maïs MON87427 x MON89034 x NK603 (grains et fourrage), NT et T, est équivalent aux variétés commerciales. Les seules exceptions sont la teneur en amidon et sucres (calculée) du grain du maïs génétiquement modifié NT (non équivalence plus probable que l'équivalence et différence significative (catégorie III et type 6)) et la teneur en calcium du grain du maïs génétiquement modifié T et NT (non équivalence et différence significative (catégorie IV et type 7)). Toutefois, les différences sont faibles entre le maïs MON87427 x MON89034 x NK603 et la variété témoin (+ 1,09 % pour l'amidon et les sucres et + 10 % et + 6,25 % pour le calcium dans les modalités T et NT, respectivement). De plus, dans le rapport indépendant commandé par l'EFSA, la teneur en calcium du grain est classée dans la catégorie II (équivalence plus probable que la non équivalence) et le type 4 (différence significative). Ces différences entre le maïs MON87427 x MON89034 x NK603, T et NT, ne sont donc pas évocatrices d'un risque pour une utilisation en alimentation animale et humaine de ce maïs.

II.1.3.5. Analyse comparative des caractéristiques agronomiques et phénotypiques

Les caractéristiques agronomiques et phénotypiques ont été évaluées sur 13 paramètres. Le maïs MON87427 x MON89034 x NK603, NT ou T, apparaît équivalent aux variétés commerciales sur le plan agronomique et phénotypique, à l'exception de la tolérance au glyphosate.

II.1.3.6. Effets de la transformation

Le pétitionnaire affirme que les produits issus du maïs MON87427 x MON89034 x NK603 ne devraient pas être différents de ceux issus de maïs conventionnel, mais il ne présente pas d'analyse des produits transformés.

II.1.3.7. Conclusions de l'évaluation comparative

Les analyses de composition réalisées sur les grains entiers et le fourrage, ainsi que la caractérisation agronomique et phénotypique du maïs MON87427 x MON89034 x NK603, traité ou non avec l'herbicide glyphosate, montrent que ce maïs est équivalent aux variétés conventionnelles. Aucune analyse n'a été réalisée sur les produits issus du maïs MON87427 x MON89034 x NK603.

¹¹ OECD. Consensus Document on Compositional Considerations for New Varieties of Maize (*Zea Mays*): Key Food and Feed Nutrients, Anti-nutrients and Secondary Plant Metabolites. Series on the Safety of Novel Foods and Feeds No. 6. Organization of Economic Cooperation and Development (OECD), Paris (France), 2002.

II.1.4. Toxicologie

II.1.4.1. Analyse des protéines nouvellement exprimées

Le pétitionnaire renvoie aux évaluations antérieures des trois protéines (Cry1A.105, Cry2Ab2 et CP4 EPSPS) et à leurs conclusions favorables. Par ailleurs, l'analyse bioinformatique actualisée des séquences de ces protéines ne met pas en évidence d'homologies avec des toxines ou des allergènes connus. Enfin, chacune de ces protéines a fait l'objet d'un test de toxicité aiguë sur des rongeurs par administration unique lors des demandes d'autorisation de mise sur le marché des trois lignées parentales. Aucun effet toxique n'a été observé aux doses testées (2072, 2198 et 572 mg/kg de poids corporel pour Cry1A.105, Cry2Ab2 et CP4 EPSPS, respectivement).

II.1.4.2. Analyse des nouveaux constituants autres que les protéines

Le pétitionnaire ne fournit pas d'information sur la présence éventuelle de nouveaux constituants.

II.1.4.3. Informations sur les constituants naturels de la denrée alimentaire ou de l'aliment pour animaux

Aucune analyse n'a été réalisée sur des denrées alimentaires ou des aliments pour animaux dérivés du maïs MON87427 x MON89034 x NK603.

II.1.4.4. Analyse de l'aliment (denrée alimentaire ou aliment pour animaux) génétiquement modifié entier

Aucune étude de toxicité sub-chronique de 90 jours sur rongeur n'est fournie, ce qui est acceptable pour les hybrides dont les parents ont fait l'objet de telles études, dès lors que celles-ci ne mettent pas en évidence d'effet délétère sur la santé.

II.1.4.5. Conclusions de l'évaluation toxicologique

Les précédentes évaluations avaient permis de conclure que l'ingestion de grains de maïs portant l'événement de transformation NK603 étaient sans effet toxique chez le rat exposé pendant 90 jours *via* l'alimentation. De même, l'évaluation récente de l'étude de toxicité sub-chronique de 90 jours réalisée avec le maïs MON87427 ne permet pas d'identifier un risque sanitaire lié à la consommation de grains et produits dérivés de ce maïs¹².

En revanche, concernant l'étude réalisée avec le maïs MON89034, l'Afssa avait demandé dans son avis du 20 novembre 2007¹³ que des explications complémentaires soient apportées sur la différence d'apparition des calculs dans la vessie entre les données historiques (0,49 %) et l'incidence de 10 % (base 20 animaux) observée chez les animaux femelles du groupe ayant ingéré la forte dose de MON89034. Bien que des données historiques provenant de 70 études conduites entre 1999 et 2006 avec des rats de la souche CD aient été transmises, elles ne sont pas apparues suffisantes pour permettre de conclure à l'absence de lien entre l'administration orale de maïs MON89034 et la survenue des calculs de la vessie observés chez les animaux femelles nourries à la forte dose de MON89034. La situation est inchangée et les réserves émises lors de l'examen du maïs MON89034 demeurent.

Enfin, l'argumentaire présenté par le pétitionnaire au sujet des interactions potentielles entre les produits de l'expression des gènes introduits dans le maïs MON87427 x MON89034 x NK603 est superficiel, ne permettant pas de documenter d'éventuelles interactions.

¹² Concernant cette étude de toxicité sub-chronique de 90 jours, le pétitionnaire indique que les échantillons 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.

¹³ Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à un dossier d'autorisation de mise sur le marché d'un maïs génétiquement modifié MON 89034 résistant à des insectes, pour l'importation et l'utilisation en alimentation humaine et animale de grains et de ses produits dérivés, au titre du règlement (CE) n° 1829/2003.

<https://www.anses.fr/fr/system/files/BIOT2007sa0300.pdf>

II.1.5. Allergénicité

II.1.5.1. Évaluation de l'allergénicité de la (des) protéine(s) nouvellement exprimée(s)

Le pétitionnaire suit les recommandations de la Commission du Codex Alimentarius (2003)¹⁴, qui sont proches de celle du guide EFSA (2011), et fonde l'évaluation de l'allergénicité des trois protéines (Cry1A.105, Cry2Ab2 et CP4 EPSPS) exprimées dans le maïs MON87427 x MON89034 x NK603 sur quatre critères :

- 1) absence d'allergénicité connue des organismes dont les protéines proviennent (*Bacillus thuringiensis* et *Agrobacterium tumefaciens*).
- 2) absence d'homologies de séquence entre les protéines Cry1A.105, Cry2Ab2 et CP4 EPSPS et des allergènes connus lorsque la recherche est effectuée avec l'algorithme FASTA et des fenêtres glissantes de 80 et 8 résidus.
- 3) faible résistance des trois protéines à la protéolyse digestive.
- 4) faible teneur en protéines Cry1A.105, Cry2Ab2 et CP4 EPSPS des grains du maïs MON87427 x MON89034 x NK603.

Les analyses bioinformatiques ne montrent aucune homologie de séquence entre les trois protéines et les adjuvants classiques comme les toxines ou les lectines. Par ailleurs, les faibles teneurs de ces protéines dans le maïs MON87427 x MON89034 x NK603 et leur sensibilité aux protéases digestives sont *a priori* incompatibles avec un éventuel effet adjuvant significatif dans le cadre d'un apport alimentaire modéré en maïs génétiquement modifié.

Le pétitionnaire n'a pas abordé ni discuté le problème (controversé) du caractère adjuvant des protéines Cry soulevé dans plusieurs publications. Bien que le caractère adjuvant des protéines Cry (Cry1Ac en particulier) ne soit pas formellement démontré, ces publications font état d'une activité adjuvante développée par les protéines Cry dans des conditions particulières d'administration :

- le caractère adjuvant est observé chez l'animal à dose élevée seulement,
- le caractère adjuvant n'est pas observé avec tous les antigènes, dont l'arachide,
- le caractère adjuvant est observé après administration des protéines Cry par voie intragastrique,
- le caractère adjuvant est observé lorsqu'un anti-acide (Maalox), qui bloque la protéolyse pepsique, est administré en même temps que les protéines Cry.

Ce point aurait mérité une discussion de la part du pétitionnaire.

II.1.5.2. Évaluation de l'allergénicité de la plante génétiquement modifiée entière

Le pétitionnaire rappelle, à juste titre, que le maïs n'est pas considéré comme un allergène alimentaire majeur. Il ne figure pas dans la liste des allergènes dont l'étiquetage est obligatoire. En France, les statistiques du Réseau d'Allergo-Vigilance (RAV), qui recense les cas d'allergie alimentaire graves (chocs anaphylactiques), ne mentionnent pas le maïs dans la liste des 10 premiers allergènes dangereux (qui représentent 60 % des urgences allergologiques).

Par ailleurs, aucune des informations disponibles au sujet du maïs MON87427 x MON89034 x NK603 ne laisse supposer que ce maïs puisse développer une allergénicité différente de celle des variétés de maïs conventionnelles. Le risque allergénique du maïs MON87427 x MON89034 x NK603 est faible et *a priori* équivalent à celui des variétés de maïs conventionnelles.

¹⁴ Codex Alimentarius Commission (2003) Guideline for the conduct of food safety assessment of foods derived from recombinant-DNA plants, *Codex*, CAC/GL 45-2003, 1-13.

II.1.5.3. Conclusions de l'évaluation de l'allergénicité

Sur la base des données et des commentaires fournis par le pétitionnaire :

- le potentiel allergénique des protéines Cry1A.105, Cry2Ab2 et CP4 EPSPS exprimées dans le maïs MON87427 x MON89034 x NK603 peut être considéré comme négligeable
- ces protéines n'ont apparemment pas de propriétés adjuvantes.
- l'allergénicité du maïs MON87427 x MON89034 x NK603 reste identique à celle d'un maïs conventionnel.

II.1.6. Evaluation nutritionnelle

Le pétitionnaire n'a pas réalisé d'évaluation nutritionnelle, estimant avoir démontré l'équivalence de composition entre le maïs MON87427 x MON89034 x NK603 et les variétés conventionnelles.

II.2 Évaluation de l'exposition - Prévion de la quantité consommée ou de l'étendue de l'utilisation

Deux évaluations de l'exposition potentielle des animaux d'élevage et de l'Homme aux 3 protéines (Cry1A.105, Cry2Ab2 et CP4 EPSPS) ont été conduites.

Pour ce qui concerne l'animal, compte tenu de la variabilité d'incorporation de maïs dans les régimes des diverses espèces d'élevage (volailles, porc, vache) selon les pays, le niveau quotidien maximal de consommation des 3 protéines a été estimé en supposant d'une part que le maïs MON87427 x MON89034 x NK603 représente la seule source de maïs et d'autre part qu'aucune diminution de la teneur de ces protéines ne se produit au cours des différentes étapes de transformation. Les résultats montrent qu'en se basant sur la teneur en protéines des régimes du poulet de chair, du porcelet, du porc et de la vache allaitante, la consommation journalière maximale estimée des protéines Cry1A.105, Cry2Ab2 et CP4 EPSPS serait observée chez le poulet (respectivement 0,0040 %, 0,0016 % et 0,0078 % de l'ingéré protéique total). Dans le scénario du "pire des cas", elle serait de 0,005 %, 0,002 % et 0,01 % pour les protéines Cry1A.105, Cry2Ab2 et CP4 EPSPS, respectivement.

Pour ce qui concerne l'alimentation humaine, la consommation des 3 protéines a été estimée en se basant sur leurs teneurs dans les denrées consommées (farine de maïs, maïs doux et pop corn), soit 8,0 ; 3,8 et 1,4 µg/g de poids frais (cette évaluation pessimiste suppose que les teneurs en protéines restent stables en dépit des processus de stockage, de transformation et de cuisson). Les valeurs obtenues sont comprises entre 2,9 µg/kg/j (protéine Cry2Ab2 dans la population générale) et 92,2 µg/kg/j (protéine CP4 EPSPS dans la population "enfants de moins de 6 ans").

II.3 Caractérisation des risques

Le pétitionnaire présente un calcul des marges de sécurité pour la population générale et les enfants de moins de 6 ans. Le GT considère que la démarche utilisée par le pétitionnaire n'est pas adaptée, car elle s'appuie sur une étude de toxicité par administration unique. Toutefois, compte tenu des niveaux de consommation estimés des protéines Cry1A.105, Cry2Ab2 et CP4 EPSPS, le risque pour la santé des animaux ou la santé humaine paraît négligeable.

II.4 Surveillance de la denrée alimentaire ou de l'aliment pour animaux génétiquement modifié(e) consécutive à sa mise sur le marché

Le pétitionnaire n'a pas proposé de plan de surveillance de la denrée alimentaire ou de l'aliment pour animaux génétiquement modifié(e) consécutive à sa mise sur le marché.

Conclusions du Groupe de travail « Biotechnologie »

Les éléments présentés dans le dossier relatifs à la caractérisation moléculaire du maïs génétiquement modifié MON87427 x MON89034 x NK603 ne soulèvent pas de questions particulières liées à la consommation de ce maïs. Sur la base des éléments fournis dans le

dossier, le potentiel allergénique de ce maïs paraît extrêmement faible. La caractérisation phénotypique et agronomique et l'analyse de composition du maïs MON87427 x MON89034 x NK603 montrent que ce maïs est équivalent aux variétés conventionnelles pour les grains et le fourrage.

L'argumentaire présenté par le pétitionnaire au sujet des interactions potentielles entre les produits de l'expression des gènes introduits dans le maïs MON87427 x MON89034 x NK603 est superficiel, ne permettant pas de documenter d'éventuelles interactions. L'évaluation nutritionnelle de ce maïs n'a pas été réalisée. Une telle étude aurait pu contribuer à documenter les interrogations relatives aux interactions potentielles.

L'évaluation de la sécurité des protéines Cry1A.105, Cry2Ab2 et CP4 EPSPS exprimées dans le maïs MON87427 x MON89034 x NK603 ne met pas en évidence d'éléments permettant de conclure que ces protéines ont un effet toxique sur la santé humaine et animale. En revanche, les réserves précédemment exprimées pour le parent MON89034 en raison de la fréquence anormalement élevée de calculs vésicaux lors de l'étude de toxicité sub-chronique de 90 jours réalisée avec ce maïs sont maintenues.

Dans ces conditions, le GT « Biotechnologie » ne peut statuer sur les risques liés à l'utilisation de cet OGM dans l'alimentation humaine et animale.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de la sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail adopte les conclusions du Groupe de travail « Biotechnologie ». Sur la base du dossier initial disponible dans les délais prévus, l'Agence émet un avis défavorable à la demande d'autorisation de mise sur le marché, au titre du règlement (CE) n°1829/2003, du maïs génétiquement modifié MON87427 x MON89034 x NK603.

Le directeur général

Marc Mortureux

MOTS-CLES

OGM, maïs MON87427 x MON89034 x NK603, résistance aux lépidoptères, Cry1A.105, Cry2Ab2, tolérance au glyphosate, CP4 EPSPS