

Maisons-Alfort, le 5 décembre 2008

## AVIS

**de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments  
relatif à un dossier d'autorisation de mise sur le marché des maïs génétiquement modifiés  
MON 88017 tolérant au glyphosate et résistant aux chrysomèles des racines, pour la  
culture, 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.**

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a été saisie le 29 septembre 2008 par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) d'une demande d'avis sur un dossier d'autorisation de mise sur le marché des maïs génétiquement modifiés MON 88017 tolérant au glyphosate et résistant aux chrysomèles des racines, pour la culture, 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 (dossier n°EFSA-CZ-2008-54).

Conformément au Règlement (CE) n° 1829/2003, notamment aux articles 6 et 18, l'Autorité européenne de sécurité des aliments (AESa) est chargée de procéder à l'évaluation des dossiers concernant les denrées alimentaires et les aliments pour animaux, génétiquement modifiés et de rendre un avis à la Commission européenne. L'AESA a cependant décidé de permettre aux Etats-membres de faire connaître leurs observations sur le dossier initial. C'est dans ce cadre que la DGCCRF a sollicité l'avis de l'Afssa.

Le demande porte sur les maïs génétiquement modifiés MON 88017 rendu tolérant au glyphosate par l'introduction d'un gène codant la protéine CP4 EPSPS et résistant à certains coléoptères (*Diabrotica* spp) par l'introduction d'un gène codant la protéine Cry3Bb1.

Le présent dossier vise à étendre l'autorisation à la culture et complète le dossier EFSA-CZ-2007-27 qui concernait l'utilisation de ces maïs en alimentation humaine et animale. L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments a pour objectif d'examiner ces informations complémentaires. Elle ne se prononce pas sur les aspects liés à la culture de la présente demande d'autorisation.

### Contexte

Ces maïs ont déjà fait l'objet d'une évaluation en 2007 par le CES « Biotechnologie » de l'AFSSA dans le cadre d'une demande d'autorisation de mise sur le marché 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 (dossier n°EFSA-CZ-2007-27).

Dans son avis du 4 avril 2007, l'AFSSA estimait notamment que pour s'assurer que les produits dérivés des variétés de maïs portant l'évènement de transformation MON 88017 présentent le même niveau de sécurité sanitaire que les maïs conventionnels et leurs produits dérivés pour l'alimentation humaine et animale, il conviendrait de disposer :

- d'informations qui permettent de savoir si l'intégration de l'évènement MON 88017 s'est faite dans une région fonctionnelle ou non du génome du maïs ;
- des dosages de la protéine CP4 EPSPS dans la ration alimentaire.

Après consultation du Comité d'experts spécialisé "Biotechnologie", réuni le 20 novembre 2008, l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments émet l'avis suivant en reprenant les sections telles que définies dans les lignes directrices :

- (D) Informations relatives à la plante génétiquement modifiée**  
**(2) Information relative aux séquences insérées ou déletées.**

Afin de s'assurer qu'aucune nouvelle séquence n'a été créée par l'insertion, une étude bio-informatique complète avait été réalisée et présentée dans le précédent dossier. Cette

analyse avait pour objectif de rechercher la présence d'ORF (open reading frame) putatives dans les 6 cadres de lecture au niveau des régions de bordures de l'insert. La comparaison des séquences déduites de ces ORF putatives pouvant générer un peptide de plus de 8 acides aminés, avec des séquences figurant dans des banques d'allergènes, de toxines, de motifs peptidiques a été réactualisée en 2008. Celle-ci n'a pas mis en évidence d'homologie significative entre ces peptides putatifs et des séquences connues répertoriées dans ces banques de données.

La séquence nucléique correspondant au site d'insertion de l'événement MON 88017 a fait l'objet d'une bio-analyse *in silico*. La séquence nucléique correspondant au site d'insertion de l'événement MON 88017 a été comparée à l'aide de BLASTN avec les séquences des bases de données publiques. Le niveau de stringence utilisé sur BLASTN permettait de repérer une séquence relativement courte de 30bp dans les bases de données (cDNA). Une seule séquence EST de maïs a été identifiée ayant une identité significative avec la séquence du site d'intégration de MON 88017. La séquence protéique traduite présente des similarités avec des protéines du riz (*Oryza sativa*). D'après la structure du gène correspondant, l'insertion aurait eu lieu en amont de l'ATG. Il n'est pas possible de dire si l'insertion affecte ou non le promoteur putatif de ce gène.

Cependant, même si tel était le cas, MON 88017 ne montre aucune différence sur le plan phénotypique, sur le plan agronomique, sur le plan nutritionnel ou sur le plan de sa composition avec un maïs conventionnel. On peut donc raisonnablement penser que soit le gène putatif n'est pas affecté par l'insertion ou alors, s'il l'est, qu'il ne s'agit pas d'un gène essentiel dans la plante.

(3) **Informations relatives à l'expression des produits de gènes**

Une nouvelle étude réalisée en 2006 sur des maïs cultivés en Europe (7 sites en Allemagne et en Espagne) est présentée dans le dossier.

Les teneurs des protéines Cry3Bb1 et CP4 EPSPS ont été mesurées par la méthode ELISA dans les feuilles, les racines, les plantes entières, le pollen, les soies et les grains de maïs MON 88017 et de maïs témoin, à différents stades de croissance.

Les concentrations mesurées sont en accord avec celles qui avaient été obtenues à partir d'autres expériences réalisées en 2002 aux Etats-unis et en 2003-2004 en Argentine.

Elles sont présentées dans le tableau 1 pour les grains, uniquement.

**Tableau 1** : Teneurs moyennes en protéine Cry3Bb1 et CP4 PPS mesurées dans des plantes non traitées au glyphosate, exprimées en µg/g de poids sec de tissu

Tissu (expérimentation)	Teneur en Cry3Bb1 (µg/g poids sec, écart-type, gamme)	Teneur en CP4 EPSPS (µg/g poids sec, écart-type, gamme)
Grain (2006 Europe)	8,7 (2,3) [5,8-15]	3,9 (0,94) [2,4-5,5]
Grain (2002 US)	15 (3,6) [10-22]	5,8 (0,97) [4,1-7,1]
Grain(2003-2004 Arg)	11 (3,3) [8-19]	4,6 (1,3) [3,5-7,5]

(7) **Informations relatives aux effets toxiques, allergiques, et autres effets délétères pour la santé humaine et animale**

(7.1-3) **Analyse comparative de la composition chimique**

Deux études de l'analyse de composition chimique ont été réalisées et présentées dans le précédent dossier :

- à partir d'échantillons de plante entière et de grain d'un maïs hybride portant l'événement MON 88017 cultivé aux Etats-Unis en 2002, traité au glyphosate et comparée à celle d'un maïs témoin ayant le même fond génétique et de 12 variétés commerciales ;

- à partir d'échantillons de grain d'un maïs hybride portant l'événement MON 88017 cultivé en Argentine en 2003-2004 conjointement avec un maïs témoin conventionnel et 16 variétés commerciales de maïs hybride.

Les résultats de ces études avaient permis de conclure à une équivalence en substance entre le maïs grain portant l'évènement MON 88017 et son témoin, excepté la présence de faibles quantités de protéines recombinantes.

Une troisième étude est présentée dans le présent dossier. La composition chimique de la partie fourragère et des grains de deux variétés de maïs comportant l'évènement MON810 a été comparée à celle de maïs témoins ayant le même fond génétique. Une des variétés est adaptée aux régions nordiques et a été cultivée en Allemagne en 2006 et l'autre est adaptée à des régions plus chaudes et a été cultivée en Espagne en 2006. Les maïs transgéniques et leur témoin respectif ont été cultivés simultanément sur les mêmes sites. Neuf variétés de maïs conventionnelles sont incluses dans l'essai de façon à définir l'intervalle de tolérance pour chaque composé analysé.

L'analyse a porté sur un ensemble paramètres proximaux, de 18 acides aminés, de 9 acides gras, 8 minéraux, 7 vitamines, 5 facteurs anti-nutritionnels et métabolites secondaires potentiels (acides phytique, raffinose, furfural, acide férulique et acide paracoumarique). Les analyses statistiques sont réalisées avec un modèle mixte d'analyse de variance par site et tous sites du nord ou du sud confondus.

Les résultats montrent que sur 124 comparaisons réalisées, 119 ne sont pas statistiquement significatives. Les 5 tests qui montrent une différence significative entre les maïs MON88017 et leurs témoins correspondent à des valeurs qui sont comprises dans la fourchette des valeurs de références ILSI.

Les résultats de cette étude confirment les précédentes et permettent de conclure à une équivalence de composition chimique entre les maïs grains, portant l'évènement MON 88017 et leur témoin.

#### (7.8) **Toxicologie**

L'évaluation toxicologique des maïs portant l'évènement MON88017 a été conduite lors de l'examen du dossier EFSA-CZ-2007-27 correspondant à la saisine 2007-SA-0037.

Les études fournies par le pétitionnaire étaient complètes et les résultats permettaient de considérer que les protéines Cry3Bb1 et CP4 EPSPS n'auront pas d'effet toxique ou délétère lié à la consommation de ces maïs par l'homme et l'animal.

Une des analyses présentée dans ce chapitre correspond à la comparaison des séquences de la protéine CP4 EPSPS et de la protéine Cry3Bb1 exprimées dans les maïs MON 88017 avec celles de peptides, répertoriés dans des bases de données, connus pour présenter des propriétés toxiques.

Le pétitionnaire a pris soin de refaire ces comparaisons avec des bases de données actualisées (analyse de 2008).

L'identité de séquence à 28,2 % entre la protéine CP4EPSPS et la sphingomyérase de *Bacillus cereus* a été de nouveau mise en évidence. Cette comparaison exclut un risque de toxicité. La comparaison entre la protéine Cry3Bb1 ne montre aucune homologie de séquence avec les peptides répertoriés dans des bases de données, connus pour présenter des propriétés toxiques.

Une étude de toxicité subchronique (90 jours) avait été présentée précédemment et les résultats obtenus avaient permis de conclure à une absence d'effet toxique du maïs MON 88017 aux deux doses étudiées (11 et 33%).

#### (7.9) **Allergénicité**

L'évaluation de l'allergénicité des maïs portant l'évènement MON88017 repose sur un faisceau d'éléments. Ces éléments ont été présentés dans le dossier précédent et au regard de ceux-ci l'existence d'un potentiel allergénique des protéines CP4EPSPS et Cry3Bb1 ne pouvait être suspecté.

Un des éléments de cette évaluation correspond à la recherche d'homologie de séquence des protéines Cry3Bb1 et CP4 EPSPS avec des séquences de protéines connues pour être allergènes. Cette recherche a été reconduite sur les banques d'allergènes réactualisés (2008) et aucune homologie de séquence n'a été identifiée.

Il convient de noter que ces données ne suffisent pas, pour autant, à conclure de façon certaine à l'absence d'un potentiel toxique et allergénique mais, qu'en l'état actuel des connaissances, une telle certitude ne pourrait être obtenue pour aucune protéine.

(7.10) **Evaluation nutritionnelle**

Une étude d'alimentarité réalisée chez des poulets et évaluée dans le précédent avis avait permis de conclure à une équivalence nutritionnelle des maïs grains MON 88017 avec son témoin non génétiquement modifié.

Le pétitionnaire ne présente pas de nouvelle étude.

L'équivalence de composition chimique entre le maïs MON 88017 et les maïs témoins et les teneurs en mycotoxines des rations ont été vérifiées. Le dosage de la protéine Cry3Bb1 montre sa présence dans les rations à base de maïs MON 88017 et son absence (non détectée) dans les maïs témoins. Aucune information n'est cependant fournie sur la présence de la protéine CP4 EPSPS dans la ration alimentaire.

Cette étude, complétée par les données d'un troisième traitement correspondant aux maïs des hybrides MON88017xMON810, a été publiée dans un journal à comité de lecture en 2005 (Taylor et al. 2005<sup>1</sup>).

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments considère que, au regard des informations complémentaires apportées par le présent dossier :

- ✓ informations sur le site d'insertion du transgène,
- ✓ réactualisation des comparaisons de séquence avec les peptides répertoriés dans des bases de données, connus pour présenter des propriétés toxiques et allergènes ;

les maïs portant l'événement de transformation MON 88017 et leurs produits dérivés présentent le même niveau de sécurité sanitaire que les maïs conventionnels et leurs produits dérivés pour l'alimentation humaine et animale.

**Mots clés :** OGM, Maïs MON88017, tolérance au glyphosate, résistance aux chrysomèles.

**La Directrice Générale  
Pascale BRIAND**

---

<sup>1</sup> Taylor M. L., Hartnell G., Nemeth M., Karunanandaa K. and George B., Comparison of Broiler Performance When Fed Diets Containing Corn Grain with Insect-Protected (Corn Rootworm and European Corn Borer) and Herbicide-Tolerant (Glyphosate) Traits, Control Corn or Commercial Reference Corn—Revisited, Poultry Science, 84, 1893-1899.