

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 1507 x MON88017 x 59122, développé pour être résistant à certains insectes et tolérant au glufosinate-ammonium et au glyphosate, pour l'importation, la transformation, ainsi que l'utilisation en alimentation humaine et animale de cet OGM (dossier n° EFSA-GMO-BE-2013-118)

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 1507 x MON88017 x 59122, développé pour être résistant à certains insectes et tolérant au glufosinate-ammonium et au glyphosate, pour l'importation, la transformation, ainsi que l'utilisation en alimentation humaine et animale de cet OGM (dossier n° EFSA-GMO-BE-2013-118).

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 16 juillet et le 19 août 2015. L'évaluation du dossier se base sur les lignes directrices de l'EFSA^{1 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 1507 x MON88017 x 59122. Il ne concerne pas sa mise en culture. Ce maïs est issu du croisement conventionnel des maïs génétiquement modifiés MON87427 et MON89034 x 1507 x MON88017 x 59122. Il possède les caractères agronomiques apportés par ces maïs : la résistance à certains insectes (grâce aux protéines Cry1A.105, Cry2Ab2, Cry1F, Cry3Bb1, Cry34Ab1 et Cry35Ab1) et la tolérance au glufosinate-ammonium et au glyphosate (grâce aux protéines PAT et CP4 EPSPS, respectivement). 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.

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 1507 x MON88017 x 59122 a été évalué par l'Afssa (saisine 2009-SA-0067). Dans son avis du 2 juin 2009⁷, l'Agence conclut :

"Les maïs hybrides MON89034 x 1507 x MON88017 x 59122 sont obtenus par croisements conventionnels des lignées de maïs génétiquement modifiées MON89034, 1507, MON88017 et 59122. Par conséquent, ils expriment simultanément huit protéines codées par les quatre inserts.

Les résultats de l'analyse de composition chimique permettent de conclure à l'équivalence en substance entre les grains de maïs génétiquement modifiés MON89034 x 1507 x MON88017 x 59122 et leurs témoins, à l'exception des protéines nouvellement exprimées.

De même, l'étude d'alimentarité réalisée chez le poulet permet de conclure à l'équivalence nutritionnelle des maïs MON89034 x 1507 x MON88017 x 59122 et de leurs témoins.

L'évaluation toxicologique a été conduite à partir des maïs comportant chaque événement de transformation simple. Cependant, en l'absence d'explications convaincantes sur l'origine de l'incidence des calculs vésicaux soulevée lors de l'examen du maïs MON89034 ou d'une étude de toxicité sub-chronique réalisée à partir des maïs hybrides MON89034 x 1507 x MON88017 x 59122, l'AFSSA ne peut pas se prononcer sur la sécurité sanitaire des grains de maïs MON89034 x 1507 x MON88017 x 59122 et de leurs produits dérivés."

L'avis du panel OGM de l'EFSA sur ce maïs a été publié le 27 Septembre 2010⁸. Celui-ci conclut qu'il est improbable que le maïs MON89034 x 1507 x MON88017 x 59122 ait un effet néfaste sur la santé humaine et animale pour les usages prévus dans la demande d'autorisation de mise sur le

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

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 de mise sur le marché de maïs hybrides génétiquement modifiés MON 89034 x 1507 x MON 88017 x 59122, résistant à des insectes et tolérant à des herbicides, pour l'importation et la transformation ainsi que l'utilisation en alimentation humaine et animale de grains et de leurs produits dérivés, au titre du règlement (CE) n° 1829/2003.

<https://www.anses.fr/fr/system/files/BIOT2009sa0067.pdf>

⁸ EFSA Panel on Genetically Modified Organisms (GMO); Scientific Opinion on application (EFSAGMO-CZ-2008-62) for the placing on the market of insect resistant and herbicide tolerant genetically modified maize MON 89034 x 1507 x MON 88017 x 59122 and all sub-combinations of the individual events as present in its segregating progeny, for food and feed uses, import and processing under Regulation (EC) No 1829/2003 from Dow AgroSciences and Monsanto. EFSA Journal 2010; 8(9):1781. [37 pp.].

http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific_output/files/main_documents/1781.pdf

marché. Dans l'Union Européenne, ce maïs est autorisé pour l'utilisation en alimentation humaine et animale depuis le 6 novembre 2013⁹.

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 1507 x MON88017 x 59122 soumis à la présente saisine est issu du croisement conventionnel des maïs MON87427 et MON89034 x 1507 x MON88017 x 59122. Les fonds génétiques des maïs utilisés pour le croisement sont respectivement HCL301 et LH287.

II.1.2. Caractérisation moléculaire

II.1.2.1. Informations concernant la modification génétique

Le maïs MON87427 x MON89034 x 1507 x MON88017 x 59122 a été obtenu par croisement conventionnel des maïs MON87427 et MON89034 x 1507 x MON88017 x 59122. Aucun vecteur de transformation n'a été utilisé pour générer ce maïs.

Les lignées MON87427, MON89034, MON88017 et 59122 ont été développées par transformation d'embryons immatures de maïs à l'aide d'*Agrobacterium tumefaciens*. Le maïs 1507 a été obtenu par biolistique (bombardement de particules). Les ADN-T contenus dans le maïs MON87427 x MON89034 x 1507 x MON88017 x 59122 proviennent des lignées parentales et contiennent les cassettes d'expression des gènes *cp4-epsps* (2 copies), *cry1A.105*, *cry2Ab2*, *cry1F*, *pat* (2 copies), *cry3Bb1*, *cry34Ab1* et *cry35Ab1*.

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*, *cry2Ab2*, *cry1F*, *cry3Bb1*, *cry34Ab1* et *cry35Ab1* proviennent de la bactérie *Bacillus thuringiensis*. Les trois premiers codent des protéines qui confèrent à la plante la résistance pyrale du maïs (*Ostrinia nubilalis*) et à d'autres lépidoptères. Les trois derniers codent des protéines qui confèrent la résistance à certains coléoptères de la famille des chrysomèles (*Diabrotica* spp.). Enfin, le gène *pat*, issu de *Streptomyces viridochromogenes*, code une phosphinothricine N-acétyltransférase qui confère à la plante la tolérance au glufosinate-ammonium.

II.1.2.2. Informations concernant la plante génétiquement modifiée

Les caractères agronomiques introduits dans le maïs MON87427 x MON89034 x 1507 x MON88017 x 59122 sont la résistance à certains insectes et la tolérance au glufosinate-ammonium et au glyphosate.

Les séquences effectivement insérées dans les lignées parentales ont été analysées précédemment. L'analyse par Southern blot de l'ADN génomique de la génération F₁ du maïs MON87427 x MON89034 x 1507 x MON88017 x 59122 confirme la présence des cinq ADN-T

⁹ Décision d'exécution 2013/650/UE de la Commission du 6 novembre 2013 autorisant la mise sur le marché de produits contenant du maïs génétiquement modifié MON89034 x 1507 x MON88017 x 59122 (MON-89034-3 x DAS-01507-1 x MON-88017-3 x DAS-59122-7), quatre types apparentés de maïs combinant trois événements de transformation simples (MON89034 x 1507 x MON88017 (MON-89034-3 x DAS-01507-1 x MON-88017-3), MON89034 x 1507 x 59122 (MON-89034-3 x DAS-01507-1 x DAS-59122-7), MON89034 x MON88017 x 59122 (MON-89034-3 x MON-88017-3 x DAS-59122-7), 1507 x MON 88017 x 59122 (DAS-01507-1 x MON-88017-3 x DAS-59122-7) et quatre types apparentés de maïs combinant deux événements de transformation simples (MON89034 x 1507 (MON-89034-3 x DAS-01507-1), MON89034 x 59122 (MON-89034-3 x DAS-59122-7), 1507 x MON88017 (DAS-01507-1 x MON-88017-3), MON 88017 x 59122 (MON-88017-3 x DAS-59122-7)), consistant en ces maïs ou produits à partir de ceux-ci, en application du règlement (CE) n° 1829/2003 du Parlement européen et du Conseil (JO L 302 du 13.11.2013, pp. 47-52).

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 2012 (1507 et 59122) et 2013 (MON87427, MON89034 et MON88017). 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 niveaux d'expression des huit protéines (Cry1A.105, Cry2Ab2, Cry1F, Cry3Bb1, Cry34Ab1, Cry35Ab1, PAT et CP4 EPSPS) ont été analysés par des tests ELISA dans les grains et le fourrage du maïs MON87427 x MON89034 x 1507 x MON88017 x 59122 traité avec du glufosinate-ammonium et du glyphosate. Ils sont similaires à ceux des maïs parentaux.

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 1507 x MON88017 x 59122 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 1507 x MON88017 x 59122 de la génération F₁ est comparé à juste titre avec le maïs témoin HCL301 x LH287 et un total de 24 et 25 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 1507 x MON88017 x 59122 et le témoin HCL301 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 glufosinate-ammonium et 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 1507 x MON88017 x 59122 (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 teneur en ADF (Acid Detergent Fibre) dans le fourrage (analyse de composition) et du paramètre "stalk 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 1507 x MON88017 x 59122 (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.

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.

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 1507 x MON88017 x 59122.

Les mesures de 63 composés (54 dans les grains et 9 dans le fourrage) parmi les 78 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 1507 x MON88017 x 59122 (grains et fourrage), NT et T, est équivalent aux variétés commerciales. Seule la teneur en vitamine B1 du grain du maïs génétiquement modifié T est à la fois non équivalente et différente (catégorie III et type 6), mais la différence entre le maïs MON87427 x MON89034 x 1507 x MON88017 x 59122 et le témoin est inférieure à 8 %.

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 1507 x MON88017 x 59122, NT et T, apparaît équivalent aux variétés commerciales sur le plan agronomique et phénotypique, à l'exception de la tolérance au glufosinate-ammonium et au glyphosate.

II.1.3.6. Effets de la transformation

Le pétitionnaire affirme que les produits issus du maïs MON87427 x MON89034 x 1507 x MON88017 x 59122 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 1507 x MON88017 x 59122, traité ou non avec les herbicides glufosinate-ammonium et 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 1507 x MON88017 x 59122.

II.1.4. Toxicologie

II.1.4.1. Analyse des protéines nouvellement exprimées

Le pétitionnaire renvoie aux évaluations antérieures des huit protéines (Cry1A.105, Cry2Ab2, Cry1F, Cry3Bb1, Cry34Ab1, Cry35Ab1, PAT 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 cinq lignées parentales. Aucun effet toxique n'a été observé aux doses testées (2072, 2198, 576, 1930, 482, 1520, 5000 et 572 mg/kg de poids corporel pour Cry1A.105, Cry2Ab2, Cry1F, Cry3Bb1, Cry34Ab1, Cry35Ab1, PAT et CP4 EPSPS, respectivement).

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

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.1.4.2. 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 1507 x MON88017 x 59122.

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 les événements de transformation 1507, MON88017 ou 59122 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, le pétitionnaire ne présente pas d'argumentaire quant aux interactions potentielles entre les produits de l'expression des gènes introduits.

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 huit protéines (Cry1A.105, Cry2Ab2, Cry1F, Cry3Bb1, Cry34Ab1, Cry35Ab1, PAT et CP4 EPSPS) exprimées dans le maïs MON87427 x MON89034 x 1507 x MON88017 x 59122 sur quatre critères :

1) absence d'allergénicité connue des organismes dont les protéines proviennent (*Bacillus thuringiensis*, *Streptomyces viridochromogenes* et *Agrobacterium tumefaciens*).

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>

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.

2) absence d'homologies de séquence entre les protéines Cry1A.105, Cry2Ab2, Cry1F, Cry3Bb1, Cry34Ab1, Cry35Ab1, PAT 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 huit protéines à la protéolyse digestive.

4) faible teneur en protéines Cry1A.105, Cry2Ab2, Cry1F, Cry3Bb1, Cry34Ab1, Cry35Ab1, PAT et CP4 EPSPS des grains du maïs MON87427 x MON89034 x 1507 x MON88017 x 59122.

Les analyses bioinformatiques ne montrent aucune homologie de séquence entre les huit 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 1507 x MON88017 x 59122 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 1507 x MON88017 x 59122 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 1507 x MON88017 x 59122 est faible et *a priori* équivalent à celui des variétés de maïs conventionnelles.

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, Cry1F, Cry3Bb1, Cry34Ab1, Cry35Ab1, PAT et CP4 EPSPS exprimées dans le maïs MON87427 x MON89034 x 1507 x MON88017 x 59122 peut être considéré comme négligeable,
- ces protéines n'ont apparemment pas de propriétés adjuvantes,
- l'allergénicité du maïs MON87427 x MON89034 x 1507 x MON88017 x 59122 reste identique à celle d'un maïs conventionnel.

II.1.6. Évaluation nutritionnelle

Le pétitionnaire n'a pas réalisé d'évaluation nutritionnelle, estimant avoir démontré l'équivalence de composition entre le maïs MON87427 x MON89034 x 1507 x MON88017 x 59122 et les variétés conventionnelles.

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

Le pétitionnaire présente une estimation de la consommation animale des protéines Cry1A.105, Cry2Ab2, Cry1F, Cry3Bb1, Cry34Ab1, Cry35Ab1, CP4 EPSPS et PAT à partir de l'hybride MON87427 x MON89034 x 1507 x MON88017 x 59122 en utilisant un scénario du "pire des cas". A partir des consommations et des teneurs dans l'aliment, il conclut que chez le poulet, le porc et la vache allaitante, la consommation journalière maximale estimée des protéines CP4 EPSPS, Cry1A.105, Cry2Ab2, Cry1F, PAT, Cry3Bb1, Cry34Ab1 et Cry35Ab1 serait inférieure à 0,02 %, 0,02 %, 0,004 %, 0,004 %, 0,00003 %, 0,02 %, 0,05 % et 0,0009 % de leur ingéré protéique total.

Il présente également une estimation de la consommation humaine des protéines Cry1A.105, Cry2Ab2, Cry1F, Cry3Bb1, Cry34Ab1, Cry35Ab1, CP4 EPSPS et PAT à partir du maïs MON87427 x MON89034 x 1507 x MON88017 x 59122 en se fondant sur le programme GEMS/Food de l'OMS.

II.3 Caractérisation des risques

Sur la base des données de toxicité par administration unique, le pétitionnaire a calculé une marge d'exposition (MOE) pour chacune des protéines Cry1A.105, Cry2Ab2, Cry1F, Cry3Bb1, Cry34Ab1, Cry35Ab1, CP4 EPSPS et PAT. Il aurait été plus pertinent de calculer une marge de sécurité à partir des NOAEL pouvant être déduites des études de toxicité sub-chronique de 90 jours plutôt que de celles déduites des études de toxicité aiguë.

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 1507 x MON88017 x 59122 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 1507 x MON88017 x 59122 montrent que ce maïs est équivalent aux variétés conventionnelles pour les grains et le fourrage.

Aucun argumentaire sur les interactions potentielles des huit protéines exprimées dans le maïs MON87427 x MON89034 x 1507 x MON88017 x 59122 n'est fourni. 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, Cry1F, Cry3Bb1, Cry34Ab1, Cry35Ab1, PAT et CP4 EPSPS exprimées dans le maïs MON87427 x MON89034 x 1507 x MON88017 x 59122 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 1507 x MON88017 x 59122.

Le directeur général

Marc Mortureux

MOTS-CLES

OGM, maïs MON87427 x MON89034 x 1507 x MON88017 x 59122, résistance aux lépidoptères, résistance aux chrysomèles, Cry1A.105, Cry2Ab2, Cry1F, Cry3Bb1, Cry34Ab1, Cry35Ab1, tolérance au glufosinate-ammonium, PAT, tolérance au glyphosate, CP4 EPSPS