

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 2 avril 2013

## **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.**

---

*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'Agence nationale de la sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail a été saisie le 7 janvier 2013 par la Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DGCCRF), d'une demande d'avis concernant l'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 (dossier n°EFSA-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 le dossier initial. 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 21 mars 2013. L'évaluation du dossier se base sur les lignes directrices de l'EFSA<sup>1</sup> et sur les éléments complémentaires jugés nécessaires par les experts du GT Biotechnologie.

## 3. ANALYSE DU GT

### Information générale

Le dossier correspond à une première demande d'autorisation de mise sur le marché pour l'alimentation humaine et animale du maïs génétiquement modifié MON 87427 et de ses produits dérivés; elle ne concerne pas sa mise en culture.

Ce maïs a été transformé pour introduire dans son génome le gène *CP4epsps* conférant au maïs la tolérance au glyphosate. L'expression du gène est spécifique de certains tissus et les tissus reproducteurs mâles n'acquièrent pas cette tolérance. Ainsi, un traitement glyphosate sur le maïs MON87427 permet de produire artificiellement un maïs mâle stérile. Cette modification génétique a pour but de faciliter la production d'hybride de maïs.

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

#### A. Identification et caractérisation du danger

##### A.1 Information relative à la plante parentale.

##### A.2 Caractérisation moléculaire

##### A.2.1 Information relative à la modification génétique.

##### A.2.1.1 Description des méthodes utilisées pour créer la modification génétique

Le maïs MON87427 a été obtenu par transformation d'embryons immatures de la lignée de maïs LH198xHill à l'aide d'*Agrobacterium tumefaciens* contenant un plasmide désarmé portant l'ADN-T à transférer. Les cals transformés ont été sélectionnés sur un milieu contenant du glyphosate.

##### A.2.1.2 Source et caractérisation des acides nucléiques utilisés pour la transformation.

L'ADN-T de 4192 pb contient la cassette d'expression du gène *CP4epsps* et comporte les éléments suivants :

- Bordure gauche de l'ADN-T
- Promoteur de l'ARN 35S du virus de la mosaïque du chou fleur (CaMV)
- Le premier intron de la protéine *hsp70* de maïs
- La séquence signal du gène *ShkG* d'*Arabidopsis thaliana* codant le peptide d'adressage de la protéine CP4 EPSPS dans les chloroplastes
- La séquence codante du gène *aroA* d'*Agrobacterium tumefaciens* dans une version optimisée codant la protéine CP4 EPSPS
- La séquence 3' non codante du gène de la *nopaline synthase (nos)* d'*Agrobacterium tumefaciens* servant de séquence de terminaison de la transcription

<sup>1</sup>Guidance for risk assessment of food and feed from genetically modified plants, The EFSA Journal 2011; 9(5): 2150.

Guidance document of the scientific panel on Genetically Modified Organisms for the risk assessment of genetically modified plant, The EFSA Journal 2006; 99, 1-100.

- Bordure droite de l'ADN-T

#### A.2.2 Information relative à la plante GM

##### A.2.2.1 Description générale du ou des caractère(s) et des caractéristiques introduits ou modifiés

Le maïs MON87427 est porteur du gène *CP4epsps* codant la 5-enolpyruvyl shikimate-3-phosphate synthase appartenant à une famille d'enzyme présente chez les microorganismes et les plantes. Les EPSPS participent, par la voie du shikimate, à la biosynthèse des acides aminés aromatiques. Les protéines EPSPS sont inhibées par le glyphosate. Cette inhibition entraîne l'arrêt de la synthèse des acides aminés aromatiques et conduit à la mort de la plante ou de la bactérie. La séquence utilisée provient de la souche CP4 d'*Agrobacterium tumefaciens*, elle code une enzyme ayant une affinité très réduite pour le glyphosate. Ainsi, l'enzyme toujours fonctionnelle synthétise des acides aminés aromatiques et la plante devient tolérante à l'herbicide. Les codons ont été optimisés pour une meilleure expression dans les maïs.

Ce gène *CP4epsps* est inséré dans de nombreuses plantes génétiquement modifiées.

Le gène est sous le contrôle d'un promoteur 35S du CaMV et de la séquence intronique de la protéine HSP70 de maïs. Son expression est spécifique des feuilles, de la tige, des racines, des tissus qui se développent en grain, des grains et des soies. D'après le pétitionnaire, l'expression serait faible ou nulle dans les tissus reproducteurs mâles soit les microspores de pollen et les cellules du tapetum, sans toutefois apporter les preuves expérimentales. Par conséquent, ces tissus sont sensibles au glyphosate. Le traitement des plantes utilisées comme lignée femelle dans la production d'hybride permet d'éviter la castration manuelle des plants de cette lignée femelle de maïs.

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

Des hybridations de type Southern ont été réalisées sur 2 profils de restrictions avec 4 sondes couvrant chaque élément de l'ADN-T et 3 sondes couvrant les autres éléments du plasmide.

Ces hybridations ont porté sur l'ADN génomique extrait de grains et de feuilles provenant :

- de plantes transgéniques MON 87427 (deux fonds génétiques différents)
- des comparateurs non GM (non transgéniques et même fonds génétiques)

L'analyse des profils d'hybridation montre une insertion complète et unique de l'ADN-T portant la cassette d'expression CP4 EPSPS. Aucun signal n'est obtenu avec les sondes spécifiques du plasmide de clonage situées en dehors de l'ADN-T indiquant l'absence de ces séquences dans le génome.

La région autour de l'insert des maïs portant l'évènement MON87427 a été entièrement séquencée, l'insert de 3681pb correspond à l'intégralité de l'ADN-T (seules les bordures droite et gauche sont partiellement tronquées), une séquence d'ADN génomique de 963 pb en 5' et de 1067pb en 3' a été déterminée. Ces séquences correspondent bien à l'ADN génomique de maïs. L'alignement avec la région génomique du témoin montre qu'il s'est produit des remaniements aux jonctions entre l'ADN-T et l'ADN génomique (l'insertion de 41 paires de bases en 5' de l'ADN-T, l'insertion de 24 paires de bases en 3' de l'ADN-T et la délétion de 140 paires de bases au site d'insertion de l'ADN-T).

L'analyse de ces séquences insérées ou déletées ne montre aucun lien avec une fonction connue.

L'analyse bioinformatique des régions flanquant l'insert (recherche d'alignement BLASTn et BLASTx avec les bases de données publiques de Genbank) ne met en évidence aucun gène ou partie de gène qui pourrait coder un polypeptide au niveau du site d'insertion.

La recherche d'autres cadres ouverts de lecture (ORF) a été réalisée sur l'ensemble de l'insert et les séquences flanquant l'insert en 5' et en 3'. Ainsi, l'ADN-T a été traduit selon

les 6 phases de lecture, d'une part et 14 ORF potentielles ont été identifiées au niveau des jonctions de l'insert, d'autre part. Ces séquences peptidiques ont été comparées aux bases de données répertoriant les toxines et les allergènes (AD\_2012, TOX\_2012 et PRT\_2012), aucune de ces séquences ne présente d'homologie significative avec des toxines ou des allergènes connus.

#### A.2.2.3 Information sur l'expression des séquences modifiées ou insérées

La concentration de la protéine CP4 EPSPS a été mesurée par la méthode ELISA dans la plante entière et dans le grain, l'anticorps monoclonal utilisé est spécifique de CP4 EPSPS. Les échantillons proviennent de plantes cultivées (MON87427 et les maïs témoin) lors d'essais en champs comprenant 5 sites aux Etats-Unis en 2010. Les plantes sont soit traitées au glyphosate soit non traitées.

Les concentrations moyennes de CP4 EPSPS sont reportées dans le tableau 1. Le pétitionnaire indique que les concentrations mesurées dans les grains sont les mêmes que les plantes soit traitées ou non traitées par le glyphosate. Bien que le pétitionnaire conclut à une absence de différence entre les échantillons traités ou non traités, les concentrations sont deux fois plus élevées dans les plantes entières traitées par rapport aux plantes entières non traitées. Par ailleurs, la variabilité observée est grande. Ce qui conduit à s'interroger sur la qualité du test. Une mesure dans la lignée parentale aurait du être effectuée pour valider la spécificité de l'anticorps.

**Tableau 1** : Concentrations de protéine CP4 EPSPS ( $\mu\text{g/g}$  de poids sec) dans la plante entière et les graines de maïs MON87427 (essai Etats-Unis 2010).

|                           | Concentrations moyennes en CP4 EPSPS<br>en $\mu\text{g/g}$ de poids sec (SD) [étendue] |                     |             |
|---------------------------|--|---------------------|-------------|
|                           | MON87427 non traité  | MON87427 traité     | LOD/LOQ     |
| Plante entière (stade R5) | 75 (27) [35-130]   | 140 (57) [62-270]   | 0,070/0,137 |
| Graines (stade R6)        | 5,6 (0,89) [4,1-6,9]   | 4,9 (1.2) [2,7-7,1] | 0.152/0,228 |

#### A.2.2.4 Stabilité génétique de la séquence insérée ou modifiée et stabilité phénotypique de la plante GM.

L'analyse des résultats de comparaison des profils obtenus par *Southern blot* avec des ADN extraits des lignées transgéniques MON87427 après plusieurs croisements (Backcross), montre que la structure moléculaire de l'ADN-T inséré dans le génome de maïs MON87427 est stable et se conserve d'une génération à l'autre.

Les résultats de ségrégation du caractère de tolérance au glyphosate dans plusieurs types de croisement correspondent à ce qui est attendu pour un ADN-T inséré à un seul locus.

#### A.2.3 Conclusion

Le maïs MON87427 a été obtenu par transformation à l'aide d'*Agrobacterium tumefaciens* qui a permis l'insertion d'un ADN-T portant la cassette d'expression du gène *CP4epsps*. L'insert est unique dans le génome et correspond à l'ADN-T. L'analyse bioinformatique des séquences de l'insert et des régions flanquant l'insert ne met en évidence aucune homologie avec des protéines toxiques ou allergènes. Les données de caractérisation moléculaire présentées et analysées ne sont pas évocatrices d'un risque pour le consommateur de maïs MON87427.

### A.3 Evaluation comparative

#### A.3.1 Critères de sélection des comparateurs

Le maïs transgénique MON87427 a été obtenu par transformation de la lignée LH198xHill, puis l'événement a été introgressé dans un fonds génétique LH198. Pour l'analyse

comparative, le maïs portant l'événement MON87427 utilisé est l'hybride obtenu en croisant la lignée LH198 porteur de l'événement et la lignée HCL301. Le témoin comparateur est le résultat du même croisement utilisant la lignée LH198 non transformée.

### A.3.2 Expérimentation en champs : dispositif expérimental et analyse statistique

#### A.3.2.1 Dispositif expérimental

Les maïs MON 87427 et HCL301XLH287 et 24 (ou 25<sup>2</sup>) variétés commerciales ont été cultivés sur 8 sites aux USA en 2010. Pour chaque site, le bloc (variété OGM traitée ou non traitée avec du glyphosate + variété de référence) a été répété 4 fois. L'EFSA recommande au moins 8 sites et 6 variétés commerciales. Les caractéristiques du plan d'expérience respectent donc les recommandations de l'EFSA.

#### A.3.2.2 Analyse statistique

Les données issues du maïs MON 87427 (traité par le glyphosate ou non traité) sont comparées au témoin comparateur non transgénique par des tests de différence et d'équivalence, en se basant sur les valeurs obtenues à partir des variétés commerciales pour ce dernier test.

Une ANOVA globale a été réalisée avec un modèle linéaire mixte incluant un effet fixe « génotype » (incluant le maïs MON 87427 (traité) ou (non traité), le comparateur, les variétés commerciales), et un effet aléatoire « site », « bloc dans site » et « variété commerciale ». L'erreur de type 1 retenue pour les tests de différence est de 10%.

Les tests d'équivalence consistent à comparer la composition du maïs transgénique aux valeurs observées dans les variétés commerciales incluses dans l'expérimentation. Dans certains cas, il n'est pas possible de conclure au test d'équivalence en raison d'une variance estimée pour les variétés commerciales inférieures à celles estimées pour les sites. Le modèle statistique utilisé, qui inclut un effet fixe « génotype » et un effet aléatoire « variété commerciale », correspond à celui proposé par l'EFSA.

### A.3.3 Analyse de composition

L'analyse de composition a porté sur les grains crus et la plante entière (fourrage). Aucune donnée n'est disponible et fournie par le pétitionnaire sur les produits dérivés possibles.

Les composés mesurés sont ceux classiquement évalués chez le maïs (OCDE, 2002). Pour le fourrage, il s'agit des macroéléments (protéines, lipides, hydrates de carbone, cendre, humidité) ainsi que les fibres, le calcium et phosphore.

Pour le grain, les composés analysés sont les paramètres proximaux (protéines, lipides, hydrates de carbone, cendres, eau) ainsi que les fibres, 18 acides aminés, 9 acides gras, 8 minéraux (Ca, Cu, Fe, Mg, Mn, P, K, Zn), 7 vitamines (vitamine A, B1, B2, B6, E, acide folique, niacine) et 2 facteurs antinutritionnels (acide phytique et raffinose) et 2 métabolites secondaires (acide férulique, acide coumarique).

Au total, 78 composés différents ont été analysés parmi lesquels 15 avaient au moins 50% des observations au dessous de la limite minimale de détection de la technique et donc non exploitables pour les analyses statistiques. Les analyses statistiques ont donc porté sur 63 composés dont 54 pour le grain et 9 pour le fourrage.

## Résultats

### *Pour le fourrage*

L'analyse combinée de l'ensemble des sites de production montre que les teneurs en fibres et en macroéléments (minéraux, protéines, lipides, cendres et eau) sont statistiquement équivalentes entre le fourrage du maïs MON87427 traité ou pas avec le glyphosate, le témoin et/ou les variétés commerciales. Pour les cendres et les fibres (NDF et ADF), pour lesquels les limites d'équivalence ne peuvent être fixées en raison de variations trop faibles entre les génotypes, le test d'équivalence n'a pu aboutir à une conclusion. Parmi eux, seules les teneurs en ADF présentent une différence significative

<sup>2</sup> 24 pour l'analyse de composition et 25 pour l'analyse des caractères agronomiques.

au seuil de 10% entre le maïs MON87427 non traité par le glyphosate et le maïs témoin. La différence correspond à une diminution de 6% dans la PGM seulement avec des valeurs moyennes incluses dans la plage de variation des valeurs mesurées sur les variétés de référence commerciales.

#### **Pour le grain**

L'analyse combinée de l'ensemble des sites d'expérimentation de 2010 montre que les teneurs en macroéléments et vitamines sont équivalentes entre les grains de maïs MON87427 traités ou non par le glyphosate, le témoin et/ou les variétés commerciales. Il en est de même pour les facteurs anti-nutritionnels (raffinose et acide phytique) et les métabolites secondaires (acide férulique et acide p-coumarique).

#### **A.3.4 Caractéristiques agronomiques et phénotypiques**

Les caractéristiques agronomiques et phénotypiques ont été évaluées sur 13 paramètres classiquement mesurés ainsi que des paramètres d'interaction avec l'environnement (stress abiotiques, maladies), la dormance et la germination des grains, la viabilité et la morphologie du pollen. Pour tous ces paramètres, l'hypothèse de non équivalence a été rejetée ou bien aucune différence significative n'est observée. Le maïs MON87427 traité ou non traité est donc équivalent au maïs témoin et aux variétés commerciales pour ses caractéristiques agronomiques et phénotypiques, à l'exception de la résistance à l'herbicide glyphosate.

#### **A.3.5 Effets de la transformation de la plante en sous-produits**

Les principaux produits obtenus à partir des grains de maïs sont : l'amidon, des sirops de glucose et dextrose, l'éthanol, l'huile, les tourteaux, le germe et le gluten. Au vu des résultats de composition chimique portant sur le grain, le pétitionnaire ne présente pas d'analyse sur les produits transformés.

#### **A.3.6 Conclusion**

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

### **A.4 Evaluation toxicologique**

#### **A.4.1 Lignes directrices normalisées des tests de toxicité**

#### **A.4.2 Evaluation des protéines nouvellement produites**

La seule protéine nouvellement produite dans le maïs MON87427 est la protéine CP4 EPSPS. Ce gène a été introduit dans de nombreuses plantes transgéniques et la protéine a fait l'objet de nombreuses études afin d'évaluer sa sécurité. La cassette d'expression du gène *CP4epsps* a été introduite dans *E. coli* pour y produire la protéine et l'utiliser pour sa caractérisation et pour les tests de toxicité. Cette protéine est équivalente à celle provenant du maïs MON87427 sur la base de la séquence N-terminale, de l'identité des fragments de digestion trypsique, de résultats d'électrophorèse (SDS-PAGE), de leur immuno-réactivité, d'absence de glycosylation, de leur activité enzymatique.

La recherche d'homologie entre la séquence de la protéine CP4 EPSPS et les toxines et allergènes a été réactualisée. L'analyse d'alignement de séquences (FASTA) utilisant les banques de données actualisées ne met pas en évidence de similarité entre la séquence de CP4 EPSPS et les allergènes, les toxines connues.

La stabilité de la protéine dans différentes conditions de température et de pH a été étudiée. L'activité de la protéine diminue dès 25°C, elle est dégradée rapidement en milieu gastrique simulé (SGF) et en milieu intestinal simulé (SIF).

Une étude de toxicité aiguë est fournie. Cette étude a été réalisée sur 10 souris CD1/sexe/dose, trois doses (49, 154 ou 572 mg/kg p.c.) ont été administrées par voie orale. La mortalité, les signes cliniques, la consommation alimentaire ont été suivis quotidiennement ; le poids a été mesuré à 7 et 14 jours ; un examen anatomopathologique a été réalisé au quatorzième jour. Aucun signe de toxicité, ni lésions macroscopiques en lien avec le traitement n'ont été observés. La dose la plus forte pour laquelle aucun effet n'est observé est de 572 mg/kg p.c. pour les deux sexes.

A.4.3 Evaluation des nouveaux constituants autres que les protéines  
Sans objet pour le maïs MON87427.

A.4.4 Evaluation des constituants des denrées alimentaires et aliment pour animaux dont les niveaux sont altérés  
Sans objet pour le maïs MON87427, au regard des résultats de l'analyse comparative de composition.

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

A.4.5.1 Schéma expérimental et réalisation d'une étude de toxicité sub-chronique de 90 jours chez les rongeurs.

Aucune étude toxicologique n'a été réalisée avec le maïs MON87427.

A.4.5.2 Interprétation des études sur animaux

Aucune étude toxicologique n'a été réalisée avec le maïs MON87427.

A.4.6 Conclusions

Les données présentées pour évaluer la sécurité de la protéine CP4 EPSPS nouvellement présente dans le maïs MON87427 sont suffisantes. Le gène codant la protéine CP4 EPSPS est présente dans de nombreuses plantes transgéniques et a fait l'objet de nombreuses études afin d'évaluer sa sécurité. L'analyse de ces données, certaines réactualisées, ne conduit pas à mettre en évidence un risque pour le consommateur. Toutefois, les informations toxicologiques sont insuffisantes en l'absence d'une étude de toxicité sub-chronique de 90 jours sur rongeur avec l'aliment. Ainsi, le risque potentiel lié à la consommation d'aliments issus du maïs MON87427 ne peut être rigoureusement évalué.

A.5 **Evaluation de l'allergénicité**

A.5.1 Evaluation de l'allergénicité de la protéine nouvellement produite

L'approche du poids de la preuve préconisée par le Codex 2009 et l'EFSA a été suivie pour apprécier l'allergénicité de la protéine CP4 EPSPS exprimée dans le maïs MON87427.

La protéine CP4 EPSPS provient du gène *aroA* d'*Agrobacterium* sp. souche CP4. *Agrobacterium* est largement répandu dans les sols et son allergénicité n'a jamais été rapportée.

Une recherche d'homologie de séquence utilisant l'algorithme FASTA et une fenêtre de 8 résidus vis à vis d'une banque de séquences<sup>3</sup>, regroupant des allergènes avérés ou putatifs et des protéines impliquées dans la maladie cœliaque a été réalisée. Aucune

<sup>3</sup> banque AD\_2012, Allergen gliadin and gluten proteins sequence database

homologie de la protéine CP4 EPSPS avec ces séquences protéïques n'a été mise en évidence.

La protéine CP4 EPSPS présente une très faible résistance à la protéolyse digestive et perd son immunoréactivité en conditions de digestion gastrique simulée *in vitro* (SGF) en présence de pepsine.

Une autre étude publiée en 2002<sup>4</sup> montre que la protéine CP4 EPSPS extraite d'un autre maïs transgénique n'est plus détectable au bout de 2 min d'incubation en présence de pancréatine à pH 7,5 et à 37°C.

Il convient de noter que si ces données ne sont pas évocatrices d'un risque allergique particulier pour le consommateur, elles 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.

#### A.5.2 Evaluation de l'allergénicité de la plante GM

Le maïs n'est pas considéré comme un allergène alimentaire majeur.

L'évaluation du risque allergénique du maïs MON 87427 n'apparaît pas nécessaire.

#### A.5.3 Propriétés adjuvantes

Les analyses bioinformatiques ne montrent aucune homologie de séquence entre la protéine CP4 EPSPS et les adjuvants classiques comme les toxines ou les lectines. D'autre part, le caractère adjuvant de la protéine EPSPS, protéine extrêmement répandue chez les végétaux, n'a jamais été rapporté. Enfin, la faible teneur en CP4 EPSPS du maïs MON87427 et sa sensibilité aux protéases digestives, sont *a priori* incompatibles avec un éventuel effet adjuvant significatif dans le cadre d'un apport alimentaire modéré en maïs GM.

#### A.5.4 Conclusion

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 MON 87427 est différente de celle du maïs témoin.

La consommation de maïs transgénique MON 87427 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.6.1 Evaluation nutritionnelle des denrées alimentaires dérivées des PGM

La modification génétique concerne un caractère agronomique et n'a pas pour objectif de modifier la composition chimique et les qualités nutritionnelles du maïs MON87427.

L'analyse comparative démontre que la composition des maïs MON87427 pour les constituants mesurés est équivalente à celle du maïs témoin et des variétés commerciales, aucune modification de la qualité nutritionnelle des denrées alimentaires dérivées des maïs MON87427 n'est attendue. Par conséquent, aucune évaluation nutritionnelle des denrées alimentaires dérivées du maïs MON87427 n'est présentée.

#### A.6.2 Evaluation nutritionnelle des aliments pour animaux dérivés des PGM

Pour les mêmes raisons que dans le point précédent, aucune évaluation nutritionnelle des aliments pour animaux dérivés du maïs MON 87427 n'est présentée.

#### A.6.3 Conclusion

Pour les raisons évoquées précédemment et conformément aux LD en vigueur, aucune évaluation nutritionnelle (denrées alimentaires et aliments pour animaux) n'est présentée.

<sup>4</sup> Okunuki, H., Teshima, R., Shigeta, T., Sakushima, J.-I., Akiyama, H., Goda, Y., Toyoda, M., Sawada, J.-I. (2002) Increased digestibility of two products in genetically modified food (CP4 EPSPS and Cry1 Ab) after pregeating. J. Food Hyg. Soc. Japan 43, 68-73.

La mise en œuvre d'une étude d'alimentarité aurait toutefois permis de compléter les données d'analyse comparative de composition et de réduire l'incertitude d'évaluation du risque.

#### **B. Evaluation de l'exposition – consommation/ extension d'emploi**

L'exposition maximale journalière à la protéine CP4 EPSPS a été estimée en se basant sur les consommations actuelles de maïs en Europe par les différentes productions animales et en considérant la teneur maximale de protéine CP4 EPSPS mesurée dans le grain de maïs et les produits dérivés. L'estimation est maximalisée considérant que tout le maïs consommé serait la variété portant l'événement MON87427. Le fourrage de maïs n'étant pas importé en Europe, cette matière première n'a pas été prise en compte dans le calcul.

Ainsi, l'exposition journalière maximale estimée à la protéine CP4 EPSPS est de 0,78 mg/kg p.c./jour en production de poulets soit 0,007% de la quantité totale de protéines ingérées par jour et par poulet.

L'exposition maximale journalière à la protéine CP4 EPSPS a été estimée pour l'Homme sur la base de données de consommation du programme 2012 GEMS/food de l'OMS/food. Trois denrées alimentaires ont été considérées, la farine, le grain de maïs doux et les popcorns. La concentration en protéine CP4 EPSPS n'ayant pas été mesurée pour ces différents produits, le pétitionnaire se base sur la teneur mesurée dans le grain entier. La consommation maximale estimée est de 49,5 µg/kg p.c./jour chez des enfants de moins de 6 ans correspondant à la population la plus exposée.

#### **C. Caractérisation du risque**

##### **Risque par rapport à la protéine CP4 EPSPS**

Considérant la dose de 572 mg/kg p.c. /jour de protéine CP4 EPSPS n'ayant pas eu d'effet toxique chez la souris, une marge d'exposition (MOEs) de  $1,2 \cdot 10^4$  est déduite pour l'Homme.

A noter que la marge d'exposition est calculée à partir d'une NOEL elle même déduite d'une étude de toxicité aiguë et non pas d'une étude de toxicité sub-chronique.

A partir des informations disponibles sur la protéine CP4 EPSPS, il ne peut être conclu à un risque particulier.

##### **Risque par rapport à la plante entière**

En l'absence d'une étude de toxicité sub-chronique de 90 jours sur rongeur avec l'aliment, le GT estime que le risque potentiel lié à la consommation d'aliments issus du maïs MON87427 ne peut être totalement évalué.

## **4. CONCLUSION DU GT**

Concernant la partie moléculaire, l'analyse des éléments présentés permet de caractériser l'événement de transformation MON87427 et n'est pas évocatrice d'un risque pour le consommateur de maïs MON87427.

L'analyse comparée des composés chimiques mesurés permet de conclure à l'équivalence de composition entre le fourrage et les grains des maïs MON87427 obtenus en conditions standards de culture traité ou non avec le glyphosate, et le fourrage et les grains de maïs témoin et des variétés commerciales testées.

Dans ces conditions, aucune donnée permettant l'évaluation des qualités nutritionnelles des produits issus des maïs MON87427 n'est fournie.

L'évaluation de l'allergénicité potentielle de la protéine CP4 EPSPS et des maïs MON87427 ne met pas en évidence d'éléments concluant à un risque d'allergénicité.

Cependant, la mise en œuvre d'une étude d'alimentarité sur animaux cibles aurait permis de compléter les données d'analyse comparative de composition et de réduire l'incertitude d'évaluation du risque. De même, 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.

## **5. CONCLUSION 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 développé afin d'être tolérant au glyphosate.

Par ailleurs, l'Anses précise que les lignes directrices actuelles ne prévoient pas d'études d'alimentarité systématique lorsque l'analyse de composition conclut à l'équivalence entre l'OGM et le témoin comparateur. Toutefois, cette étude non obligatoire était très fréquemment présentée dans les dossiers et semble désormais être de moins en moins fournie par les pétitionnaires. L'Anses en accord avec le GT « Biotechnologie » estime pourtant que cette étude apporte un complément utile aux dossiers d'évaluation présentés.

**Le directeur général**

Marc Mortureux

## **MOTS-CLES**

OGM, maïs MON87426, tolérance au glyphosate, CP4 EPSPS.