

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 16 octobre 2017

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 MON87419 développé pour être tolérant au dicamba et au glufosinate-ammonium, pour l'importation, la transformation ainsi que l'utilisation en alimentation humaine et animale de cet OGM (dossier n° EFSA-GMO-NL-2017-140)

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 à 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 publiés sur son site internet.

L'Anses a été saisie le 9 août 2017 par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) d'une demande d'avis relatif à une demande d'autorisation de mise sur le marché, au titre du Règlement (CE) n° 1829/2003, du maïs génétiquement modifié MON87419 développé pour être tolérant au dicamba et au glufosinate-ammonium, pour l'importation, la transformation ainsi que l'utilisation en alimentation humaine et animale de cet OGM (dossier n° EFSA-GMO-NL-2017-140).

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.

Le Règlement d'exécution (UE) n° 503/2013 s'applique pour ce dossier.

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X50-110 « Qualité en expertise - Prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) ».

L'expertise collective a été réalisée par le Groupe de Travail (GT) « Biotechnologie », réuni le 21 septembre 2017, sur la base de rapports initiaux rédigés par cinq rapporteurs. Elle a été menée en se basant sur les lignes directrices du Panel GMO de l'EFSA (2006, 2011) 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 publiées sur 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. Les principaux pays producteurs sont les USA, la Chine, le Brésil, l'Argentine, l'Ukraine, l'Inde, le Mexique et le Canada, qui représentent plus de 75 % de la production mondiale. En 2014, cette production était de 1.021.616.583 tonnes (dont 61.334.089 tonnes pour une surface récoltée de 9.618.499 hectares dans l'Union européenne, FAOSTAT¹) et 30 % du maïs cultivé était génétiquement modifié (James, 2014).

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 essentiels, la lysine et le tryptophane, est faible.

Le maïs MON87419 a été génétiquement modifié afin d'introduire dans son génome les cassettes d'expression des gènes *dmo* et *pat*. Ces gènes codent respectivement une dicamba O-déméthylase (DMO) et une phosphinothricine N-acétyltransférase (PAT), qui confèrent à la plante la tolérance au dicamba et au glufosinate-ammonium.

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 de ce maïs. Il ne concerne pas sa mise en culture. Il convient de rappeler que si des maïs tolérants à un (des) herbicide(s) venaient à être importés, ils devraient satisfaire à la réglementation européenne relative aux limites maximales de résidus de produits phytosanitaires.

PARTIE II - INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

II.1. Identification et caractérisation des dangers

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

La transformation génétique a été réalisée sur la lignée LH244.

II.1.2. Caractérisation moléculaire

II.1.2.1. Informations concernant la modification génétique

La transformation génétique a été réalisée sur des embryons immatures avec la souche ABI d'*Agrobacterium tumefaciens*. Le plasmide PV-ZMHT507801 utilisé pour la transformation contient 2 ADN-T, avec chacun leurs bordures droite et gauche. L'ADN-T I porte les cassettes d'expression

¹ <http://faostat3.fao.org/home/F>

des deux gènes d'intérêt, *dmo* et *pat*, qui confèrent la tolérance au dicamba et au glufosinate-ammonium. L'ADN-T II porte la cassette d'expression du gène *cp4 epsps*, qui confère la tolérance au glyphosate et sert à sélectionner les transformants. Aucun plasmide assistant (helper) ni ADN entraîneur (carrier) n'a été utilisé pour la transformation.

Les cals transformés ont été sélectionnés sur un milieu de culture contenant du glyphosate (sélection des cellules végétales transformées) et de la carbénicilline (contre-sélection des agrobactéries). Ils ont ensuite été placés sur un milieu favorisant la différenciation des plantes. Enfin, les plantes ont été transférées sur sol pour poursuivre la multiplication. Les plantes initiales transformées (R_0) ont été autofécondées et les plantes de la génération R_1 ne contenant que l'ADN-T I à l'état homozygote ont été sélectionnées. Cette sélection a été réalisée *via* une analyse par PCR, sur la présence des gènes *dmo* et *pat* (gènes d'intérêt) et l'absence du gène *cp4 epsps* (marqueur de sélection). Ensuite, différentes générations d'autofécondation (R_2 à R_5) ont été produites, ainsi que différentes générations obtenues par des croisements avec les lignées de maïs conventionnel HCL645 et A9600Z.

Dans la mesure où les transformants auraient pu être sélectionnés en utilisant la tolérance au dicamba ou au glufosinate-ammonium conférée par l'un des 2 gènes d'intérêt, qui sont portés par l'ADN-T I, le pétitionnaire devra fournir des explications concernant l'utilisation de l'ADN-T II. En effet, des insertions partielles de cet ADN-T dans le génome de la plante, non détectables par phénotypage ou par PCR, sont possibles. L'utilisation de cet ADN-T présente donc des inconvénients, sans que son utilité soit démontrée.

L'ADN-T I inséré dans le génome du maïs MON87419 contient les cassettes d'expression des gènes *dmo* et *pat*, dont les caractéristiques sont les suivantes :

- 1) la cassette codant la protéine DMO comprend la séquence codante du gène *dmo* placée sous le contrôle du promoteur du produit de transcription de pleine longueur (FLt) du caulimovirus des stries chlorotiques de l'arachide (PCISV), d'une séquence leader 5'UTR du gène codant la chlorophyll *a/b*-binding (CAB) protéin du blé (*Triticum aestivum*), d'un intron et de la séquence UTR flanquante du gène *act1* du riz (*Oryza sativa*), d'une séquence leader 5'UTR du gène *ShkG* du pétunia (*Petunia hybrida*), qui permet l'adressage de la protéine DMO au chloroplaste, ainsi que de la région 3'UTR du gène *Hsp17* du blé (*T. aestivum*) ;
- 2) la cassette codant la protéine PAT comprend la séquence codante du gène *pat* placée sous le contrôle du promoteur, de la région 5'UTR et d'une séquence intronique d'un gène d'ubiquitine d'*Andropogon gerardii* (graminée ornementale), ainsi que de la région 3'UTR du gène RA5B du riz (*O. sativa*).

Le gène *dmo*, qui code l'enzyme dicamba O-déméthylase (DMO), provient de la bactérie *Stenotrophomonas maltophilia*. La séquence du gène *dmo* utilisé pour la transformation a été modifiée afin d'optimiser l'usage des codons pour une expression dans la plante. La DMO est une monooxygénase qui catalyse la déméthylation du dicamba, pour former de l'acide 3,6-dichlorosalicylique et du formaldéhyde². L'enzyme rend ainsi le maïs tolérant au dicamba quel que soit le stade de développement de la plante. Deux formes de la protéine DMO sont présentes dans le maïs MON87419. Elles comprennent respectivement un peptide de 12 acides aminés (DMO+12) et un peptide de 7 acides aminés (DMO+7) fusionné à l'extrémité N-terminale de la DMO (la protéine DMO+7 ne contient pas les 5 premiers acides aminés de la protéine DMO+12). Ces peptides sont issus de la séquence d'adressage de la protéine DMO au chloroplaste. Par ailleurs, les protéines DMO+12 et DMO+7 diffèrent de la protéine native par l'insertion d'une leucine en position 2.

² Pour le maïs, les limites maximales de résidus (LMR) sont fixées à 0,5 mg/kg pour l'acide 3,6-dichlorosalicylique et ses conjugués, exprimés en acide 3,6-dichlorosalicylique (Règlement (UE) 2015/845) et à 0,01 mg/kg pour le formaldéhyde (LMR par défaut, Règlement (CE) n° 396/2005).

Le gène *pat* a pour origine *Streptomyces viridochromogenes*, qui est une bactérie du sol. Il code la phosphinothricine acétyltransférase (PAT), qui confère à la plante la tolérance au glufosinate-ammonium *via* sa métabolisation en N-acétyl-glufosinate (NAG), qui n'est pas phytotoxique. La séquence de la protéine PAT exprimée dans le maïs MON87419 est identique à 100 % à la protéine native, à l'exception de la première méthionine, qui est clivée lors de la maturation post-traductionnelle de la protéine.

II.1.2.2. Informations concernant la plante génétiquement modifiée

L'analyse moléculaire du maïs MON87419 repose sur l'utilisation de différentes techniques :

- le séquençage complet du génome à l'aide des techniques de séquençage de nouvelle génération (Next Generation Sequencing (NGS)) et l'analyse des séquences de jonction (Junction Sequence Analysis (JSA)) entre l'ADN-T et l'ADN génomique de la plante ;
- l'amplification par PCR et le séquençage de l'insert (6762 pb) et des régions flanquantes en 5' et en 3' de l'insert (1246 et 1251 pb, respectivement).

Cette analyse a été réalisée sur des plantes de la génération R₃ avec les témoins appropriés.

Les résultats montrent :

- une insertion unique de l'ADN-T ;
- l'identité d'organisation et de séquence de l'ADN-T inséré dans le génome du maïs MON87419 avec celles de l'ADN-T présent dans le vecteur PV-ZMHT507801, à l'exception de deux délétions dans les bordures droite et gauche de l'ADN-T (215 et 230 pb, respectivement). Ces délétions ne semblent pas affecter la fonctionnalité des cassettes d'expression des gènes *dmo* et *pat* ;
- une délétion de 602 pb dans le génome de la plante au site d'insertion ;
- l'absence de séquences issues du vecteur plasmidique.

Les analyses bioinformatiques ne mettent pas en évidence d'ORF putative, sur l'ADN-T et au niveau des jonctions, présentant des homologies avec des gènes codant une toxine ou un allergène connu. La modification génétique ne semble pas avoir interrompu un gène du maïs.

Les teneurs des protéines DMO et PAT dans différents tissus (feuilles, racines, fourrage et grains) prélevés à différents stades de développement de la plante ont été mesurées à l'aide de tests ELISA. Les plantes ont été cultivées sur 5 sites aux USA en 2013, avec et sans traitement avec du dicamba et du glufosinate-ammonium (T et NT, respectivement). Dans les grains au stade mature (R6), la concentration moyenne de protéine DMO est de 0,18 (\pm 0,030) et de 0,17 (\pm 0,044) μ g/g de matière fraîche et la concentration moyenne de protéine PAT est de 1,3 (\pm 0,26) et de 0,85 (\pm 0,25) μ g/g de matière fraîche pour le maïs MON87419 NT et T, respectivement.

Une analyse de ségrégation a été réalisée. Elle permet de conclure que l'insertion est stable, unique et à hérédité mendélienne.

II.1.2.4. Conclusions de la caractérisation moléculaire

La caractérisation moléculaire du maïs MON87419 est correctement réalisée. L'analyse des résultats présentés par le pétitionnaire ne met pas en évidence d'élément préoccupant pour une utilisation de ce maïs en alimentation animale ou humaine.

II.1.3. Evaluation comparative

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

Le maïs MON87419 est comparé avec une variété témoin de même fonds génétique (NL6169) et 15 (analyse de composition) et 20 (caractérisation agronomique et phénotypique) variétés commerciales non génétiquement modifiées choisies pour représenter la variabilité génétique, phénotypique, agronomique et de composition des variétés de maïs commerciales.

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

Pour l'analyse de composition des grains et du fourrage, le maïs MON87419, la variété témoin et les 15 variétés commerciales (4 variétés par site) ont été cultivés sur 8 sites aux USA en 2013. Pour l'analyse des caractéristiques agronomiques et phénotypiques, le maïs MON87419, la variété témoin et les 20 variétés commerciales (4 variétés par site) ont été cultivés sur 10 sites aux USA en 2013, 2014 et 2016. Ces sites sont représentatifs des zones de production du maïs aux USA. Il serait intéressant que le pétitionnaire précise s'il a ou non écarté des sites par rapport aux essais mis en place au départ, et que si tel est le cas, il justifie ces choix.

Sur chaque site, le maïs MON87419 a été cultivé avec ou sans traitement herbicide avec du dicamba et du glufosinate-ammonium (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 du Panel GMO de l'EFSA (2011).

Les caractéristiques agronomiques, phénotypiques et de composition sont comparées à l'aide d'analyses de variance (ANOVA) en regroupant les résultats de tous les sites expérimentaux. Les ANOVA sont réalisées avec un modèle linéaire à effets mixtes incluant :

- un effet fixe "génotype" (indiquant s'il s'agit du maïs MON87419 NT ou T, de la variété témoin ou des variétés commerciales) ;
- des effets aléatoires : "site", "bloc dans le site" et "variété commerciale".

Les données brutes sous format électronique et les programmes de calcul sont fournis et les interactions entre les génotypes et les sites sont étudiées.

Le modèle statistique utilisé, qui inclut un effet fixe "génotype" et un effet aléatoire "variété commerciale", correspond à celui proposé par le Panel GMO de l'EFSA (2011). Toutefois, dans la mesure où le site dénommé "NEYO" a été utilisé en 2013 et en 2014 pour l'analyse des caractéristiques agronomiques et phénotypiques, il aurait été plus judicieux dans ce cas d'ajouter un effet "année" dans le modèle, afin que ce site utilisé sur 2 années différentes ne soit pas considéré comme 2 sites différents.

Le maïs MON87419 est comparé à la variété témoin par des tests de différence et aux variétés commerciales par des tests d'équivalence. Les erreurs de type 1 retenues par le pétitionnaire sont de 10 % pour les tests de différence et de 5 % pour les tests d'équivalence. Les résultats des tests statistiques sont interprétés selon l'approche décrite par le Panel GMO de l'EFSA (2010), 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. Lorsque les variances estimées pour les variétés commerciales sont plus petites que celles estimées pour les sites, il n'est pas possible de conclure au test d'équivalence et le pétitionnaire a indiqué « non catégorisé ». C'est le cas de la teneur en sodium des grains (analyse de la composition) et des paramètres "Dropped Ear Count" et "Root Lodged Plants" (caractérisation agronomique et phénotypique).

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).

II.1.3.4. Analyse comparative de la composition

Les mesures de 65 composés (56 pour les grains et 9 pour le fourrage) parmi les 78 analysés sont utilisables pour les analyses statistiques. L'analyse combinée de l'ensemble des sites d'expérimentation montre que le maïs MON87419 (grains et fourrage) est équivalent aux variétés commerciales, avec les exceptions suivantes :

- maïs MON87419 NT : les teneurs en 8 acides aminés (alanine, acide glutamique, isoleucine, leucine, phénylalanine, sérine, thréonine, valine) et en protéines sont classées dans le type 6 (différence significative et équivalence moins probable que la non-équivalence) et la teneur en proline est classée dans le type 7 (différence significative et non-équivalence) ;
- maïs MON87419 T : les teneurs en 3 acides aminés (isoleucine, leucine, proline) et en cuivre sont classées dans le type 5 (pas de différence significative et équivalence moins probable que la non-équivalence).

Pour tous ces composés, les différences entre le maïs MON87419 et son témoin isogénique sont faibles (inférieures à 6 % et à 4 % pour le maïs MON87419 NT et T, respectivement) et les valeurs moyennes mesurées sur le maïs MON87419 sont dans tous les cas comprises dans la plage de variation des valeurs mesurées sur les variétés commerciales. Ces observations ne sont donc pas évocatrices d'un risque pour une utilisation en alimentation animale et humaine du maïs MON87419.

II.1.3.5. Analyse comparative des caractéristiques agronomiques et phénotypiques

Les caractéristiques agronomiques et phénotypiques ont été évaluées sur 13 paramètres, dont 2 n'ont pas pu être catégorisés (Cf. II.1.3.2.). Sur la base de ces résultats, le maïs MON87419 apparaît équivalent aux variétés commerciales sur le plan agronomique et phénotypique, à l'exception de la tolérance au dicamba et au glufosinate-ammonium.

II.1.3.6. Effets de la transformation

Le pétitionnaire affirme que les produits issus du maïs MON87419 ne devraient pas être différents de ceux issus de maïs conventionnels et ne présente aucune analyse des produits transformés.

II.1.3.7. Conclusions de l'évaluation comparative

L'analyse de composition et la caractérisation agronomique et phénotypique du maïs MON87419 montrent qu'à l'exception de la tolérance au dicamba et au glufosinate-ammonium, ce maïs peut être considéré comme équivalent à un maïs conventionnel. En effet, les différences et les non-équivalences statistiquement significatives observées pour certains paramètres ne sont pas évocatrices d'un risque pour une utilisation en alimentation animale et humaine de ce maïs.

Aucune analyse n'a été réalisée sur les produits issus du maïs MON87419.

II.1.4. Toxicologie

II.1.4.1. Analyse des protéines nouvellement exprimées

L'évaluation de la sécurité des protéines DMO et PAT exprimées dans le maïs MON87419 est fondée sur les données suivantes :

- l'historique d'utilisation sûre de ces protéines et l'innocuité des organismes donneurs. Le GT « Biotechnologie » estime que cet argument est discutable concernant la protéine DMO. En effet, seuls 4 autres dossiers de plantes génétiquement modifiées exprimant cette protéine ont été évalués, et il s'agit d'un cotonnier (MON88701) et de 3 sojas (MON87708, MON87708 x MON89788 et MON87705 x MON87708 x MON89788) exprimant une protéine DMO dont la séquence n'est pas à 100 % identique à celle de la protéine DMO exprimée dans le maïs MON87419. De plus, l'avis de l'EFSA relatif au cotonnier MON88701 est réservé, notamment du fait de l'absence d'une étude de 28 j réalisée avec la protéine DMO exprimée dans ce cotonnier ;

- des analyses *in silico*, réalisées à l'aide de bases de données actualisées (2016), montrent que les protéines DMO et PAT du maïs MON87419 ne présentent pas d'homologie de séquence avec des protéines toxiques ou allergéniques connues et répertoriées dans ces bases de données ;
- ces protéines sont présentes en très faible quantité dans les parties de la plante qui sont consommées ;
- des protéines produites dans *E. coli*, dont l'équivalence (structure, propriétés physico-chimiques et activité enzymatique) avec les protéines DMO et PAT du maïs MON87419 a été démontrée, n'induisent pas de mortalité chez la souris aux doses uniques testées de 1.000 et 2.000 mg/kg p.c., respectivement, administrées par voie orale (gavage) ;
- les protéines sont rapidement dégradées en condition de digestion gastrique simulée (SGF) et en condition de digestion intestinale simulée (SIF), et elles perdent leur activité fonctionnelle sous l'effet de températures élevées.

Sur la base de ces éléments, le pétitionnaire estime qu'il n'est pas nécessaire de conduire des études de toxicité par administration répétée pendant 28 jours chez le rongeur avec les protéines DMO et PAT exprimées dans le maïs MON87419. Le GT « Biotechnologie » estime que les éléments présentés dans le dossier pour aboutir à cette conclusion concernant la protéine DMO sont insuffisants.

Le pétitionnaire fournit également un argumentaire sur les interactions potentielles entre les protéines DMO et PAT. Ce point aurait dû être davantage documenté.

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 MON87419.

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

Une étude de toxicité sub-chronique de 90 jours a été menée en 2014-2015, selon un protocole s'appuyant sur la ligne directrice OCDE 408 (1998) et en conformité avec les Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL).

Trois groupes de 16 rats mâles et 16 rats femelles, lignée Sprague Dawley, ont été nourris avec des régimes alimentaires contenant :

- 33 % du témoin NL6169, de même fonds génétique que le maïs MON87419 ;
- 33 % de la variété génétiquement modifiée MON87419 ;
- 11 % de la variété génétiquement modifiée MON87419 + 22 % du témoin NL6169.

Les analyses réalisées sur les aliments distribués aux 3 groupes d'animaux montrent qu'ils sont équivalents sur le plan nutritionnel et en termes de teneurs en contaminants. Le pétitionnaire devra préciser si le maïs génétiquement modifié a été traité avec les herbicides auxquels il est tolérant.

Les données brutes sous format électronique et les programmes de calcul sont fournis. Les modèles statistiques utilisés pour analyser les données (ANOVA, test *t*) et les interactions sont cohérents, mais un modèle mixte tel que recommandé par l'Anses (2011) aurait été plus adapté pour les données longitudinales. Par ailleurs, le pétitionnaire ne fournit pas d'analyse adéquate de la puissance, alors qu'il s'agit d'une exigence du Règlement d'exécution (UE) n° 503/2013, en vigueur pour ce dossier.

Les quelques différences significatives observées entre le groupe témoin et les groupes traités ne sont pas biologiquement pertinentes. Dans ces conditions et en l'absence de signes lésionnels macro- ou microscopiques, ces différences ne permettent pas de conclure à un effet toxique.

II.1.4.5. Conclusions de l'évaluation toxicologique

L'évaluation de la sécurité de la protéine DMO n'est pas suffisamment documentée. Les résultats de l'étude de toxicité sub-chronique de 90 jours ne mettent pas en évidence de risque sanitaire lié à la consommation du maïs MON87419. Le pétitionnaire devra toutefois préciser si le maïs MON87419 utilisé dans cette étude a été traité avec les herbicides auxquels il est tolérant et fournir une analyse de puissance adéquate pour justifier le nombre de rats utilisés par groupe et par sexe.

II.1.5. Allergénicité

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

Le pétitionnaire fonde l'évaluation de l'allergénicité des protéines DMO et PAT exprimées dans le maïs MON87419 sur trois critères :

- 1) absence d'allergénicité connue des organismes source (*S. maltophilia* pour DMO et *S. viridochromogenes* pour PAT) ;
- 2) absence d'homologie de séquence entre les protéines DMO et PAT 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 deux protéines à la protéolyse digestive et à la dénaturation thermique.

Le pétitionnaire n'a pas suivi toutes les recommandations du Panel GMO de l'EFSA (2011), car il n'intègre pas dans son évaluation les données relatives aux faibles teneurs de ces deux protéines dans les grains et le fourrage du maïs MON87419. Toutefois, ces teneurs sont présentées dans le dossier et le GT « Biotechnologie » considère que l'ensemble des éléments fournis par le pétitionnaire montre que le potentiel allergénique des protéines DMO et PAT exprimées dans le maïs MON87419 est extrêmement faible.

Les analyses bioinformatiques ne mettent pas en évidence d'identité de séquence entre les protéines DMO et PAT et des toxines ou des protéines adjuvantes confirmées. Par ailleurs, les faibles teneurs de ces protéines dans le maïs MON87419 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.

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

Le pétitionnaire se contente de rappeler que la fréquence des allergies alimentaires liées au maïs est faible et que les résultats des analyses concernant l'allergénicité des protéines DMO et PAT rendent peu probable une augmentation de l'allergénicité du maïs MON87419 par rapport à un maïs non génétiquement modifié. Le GT « Biotechnologie » considère que le pétitionnaire aurait dû présenter de façon plus détaillée les raisons qui lui permettent de considérer que l'allergénicité du maïs MON87419 est vraisemblablement comparable à celle d'un maïs conventionnel.

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 DMO et PAT exprimées dans le maïs MON87419 peut être considéré comme négligeable. Par ailleurs, ces protéines n'ont apparemment pas de propriétés adjuvantes. En revanche, le GT « Biotechnologie » considère que le pétitionnaire aurait dû présenter de façon plus détaillée les raisons qui lui permettent de considérer que l'allergénicité du maïs MON87419 est vraisemblablement comparable à celle d'un maïs conventionnel.

II.1.6. Evaluation nutritionnelle

Le pétitionnaire a réalisé une évaluation nutritionnelle des grains du maïs MON87419, de son témoin isogénique et de 4 à 6 variétés commerciales dans l'alimentation de poulets à croissance rapide et de barbues de rivière. Il est regrettable que ces études ne soient pas citées dans le document principal ("Main text").

Pour l'essai mené sur poulets, le maïs était incorporé à des taux de 58 % dans les aliments de démarrage (0-21 jours) et de 62,5 % dans les aliments de croissance et de finition (22-42 jours). Des poulets Cobb 500 ont été élevés pendant 42 jours en parquet de 10 animaux. Il y avait 5 parquets par sexe et par groupe. L'analyse de composition des différents régimes n'a pas mis en évidence de différence entre les lots, y compris concernant les résidus d'herbicides. L'étude n'a pas mis en évidence d'effet du traitement alimentaire sur les performances de croissance et la mortalité en élevage des poulets, ni sur leur rendement en carcasse ou en viande après abattage.

Pour les barbues de rivière, le maïs était incorporé à 30 % dans l'aliment. Les poissons étaient âgés de 9 mois au début de l'essai qui a duré 56 jours après une semaine d'acclimatation des poissons dans leur aquarium. Chaque lot comportait 5 aquariums contenant 20 poissons chacun. L'analyse de composition des différents régimes n'a pas mis en évidence de différence entre les lots, y compris concernant les résidus d'herbicides. L'étude n'a pas mis en évidence de différence entre le maïs MON87419, le témoin isogénique et les variétés commerciales sur la mortalité, le comportement, le poids vif et l'efficacité alimentaire des poissons.

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

Chez l'animal, l'exposition est calculée sur la base des données de l'OCDE (2009). Dans un scénario du "pire des cas", la consommation des protéines DMO et PAT est au maximum de 0,0005 % et 0,003 % de l'ingéré protéique total, respectivement, pour les poulets, les porcs et les vaches laitières.

L'estimation de la consommation maximale des protéines DMO et PAT par l'Homme est fondée sur l'utilisation de la Comprehensive European Food Consumption Database de l'EFSA (2011). Dans un scénario du "pire des cas", la consommation maximale des protéines DMO et PAT serait de 1,5 et 7,6 µg/kg p.c./j pour la catégorie "Toddlers" (enfants âgés de 12 à 35 mois). Dans la mesure où le dossier a été déposé en 2017, le pétitionnaire aurait dû utiliser une version plus récente de la Comprehensive European Food Consumption Database de l'EFSA.

II.3 Caractérisation des risques

Le pétitionnaire ne fournit pas d'élément relatif à la caractérisation du risque pour les animaux. Chez l'Homme, il présente un calcul des marges de sécurité fondé sur les résultats des études de toxicité aiguë sur la souris par administration orale unique des protéines DMO et PAT (Cf. II.1.4.1.). Le GT « Biotechnologie » considère que cette démarche n'est pas adaptée, car elle ne permet pas d'estimer le risque associé à une consommation répétée de produits issus du maïs MON87419. Il aurait été plus pertinent de calculer une marge de sécurité à partir de la NOAEL pouvant être déduite de l'étude de toxicité sub-chronique de 90 jours plutôt que de celle déduite 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 »

La caractérisation moléculaire du maïs MON87419 est correctement réalisée et ne met pas en évidence d'élément préoccupant pour une utilisation de ce maïs en alimentation animale ou humaine. L'analyse de composition et la caractérisation agronomique et phénotypique de ce maïs montrent qu'à l'exception de la tolérance au dicamba et au glufosinate-ammonium, il peut être considéré comme équivalent à un maïs conventionnel. Sur la base des éléments fournis par le pétitionnaire, le potentiel allergénique des protéines DMO et PAT exprimées dans ce maïs peut être considéré comme négligeable. Par ailleurs, ces protéines n'ont apparemment pas de propriétés adjuvantes.

En revanche, l'évaluation de la sécurité de la protéine DMO n'est pas suffisamment documentée. Concernant l'étude de toxicité sub-chronique de 90 jours, le pétitionnaire devra préciser si le maïs MON87419 utilisé dans cette étude a été traité avec les herbicides auxquels il est tolérant et fournir une analyse de puissance pour justifier le nombre de rats utilisés par groupe et par sexe. Enfin, le pétitionnaire aurait dû présenter de façon plus détaillée les raisons qui lui permettent de considérer que l'allergénicité du maïs MON87419 est vraisemblablement comparable à celle d'un maïs conventionnel.

Dans ces conditions le GT « Biotechnologie » ne peut pas se prononcer sur la sécurité sanitaire du maïs MON87419.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail endosse les conclusions du GT « Biotechnologie » et émet un avis défavorable à la demande d'autorisation de mise sur le marché du maïs MON87419 au titre du Règlement (CE) n° 1829/2003. Cet avis défavorable est fondé sur le caractère incomplet ou imprécis du dossier fourni par le pétitionnaire qui, en l'état, ne répond pas pleinement aux exigences du Règlement d'exécution (UE) n° 503/2013, notamment du fait de l'absence d'une étude de toxicité de 28 j pour la protéine DMO exprimée dans le maïs MON87419. Sachant que des études ou données complémentaires pourraient être versées au dossier à la demande de l'EFSA, le contenu du présent avis ne préjuge pas des conclusions qui pourraient être rendues ultérieurement par l'Anses sur l'ensemble des éléments du dossier.

Dr Roger GENET

MOTS-CLES

OGM, maïs MON87419, tolérance au dicamba, DMO, tolérance au glufosinate-ammonium, PAT

GMO, MON87419 maize, dicamba tolerance, DMO, glufosinate-ammonium tolerance, PAT

BIBLIOGRAPHIE

- Anses. 2011. Recommandations pour la mise en œuvre de l'analyse statistique des données issues des études de toxicité sub-chronique de 90 jours chez le rat dans le cadre des demandes d'autorisation de mise sur le marché d'OGM. Avis de l'ANSES, rapport d'expertise collective, 95 pages.
- EFSA. 2011. "Use of the EFSA comprehensive European food consumption database in exposure assessment". *The EFSA Journal* 9(3): 2097, 1-34.
- EFSA GMO Panel. 2006. "Guidance document of the Scientific Panel on Genetically Modified Organisms for the risk assessment of genetically modified plants and derived food and feed." *EFSA Journal* 99: 1-100.
- EFSA GMO Panel. 2010. "Statistical considerations for the safety evaluation of GMOs." *EFSA Journal* 8(2): 1250, 59 pp.
- EFSA GMO Panel. 2011. "Guidance for risk assessment of food and feed from genetically modified plants." *EFSA Journal* 9(5): 2150, 37 pp.
- James, C. 2014. Global Status of Commercialized Biotech/GM Crops: 2014. ISAAA Brief No. 49. ISAAA: Ithaca, NY.
- NF X50-110:2003 Qualité en expertise - Prescriptions générales de compétence pour une expertise. AFNOR (indice de classement X 50-110).
- OCDE. 1998. "OECD Guideline for the testing of chemicals N°408. Repeated dose 90-day oral toxicity study in rodents." Organization of Economic Cooperation and Development (OECD), Paris (France).
- OCDE. 2002. "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).
- OCDE. 2009. "Guidance Document on Overview of Residue Chemistry Studies (as revised in 2009)." Series on Testing and Assessment No. 64 and Series on Pesticides No. 32. Organization of Economic Cooperation and Development (OECD), Paris (France).
- Règlement (CE) n° 396/2005 du Parlement européen et du Conseil du 23 février 2005 concernant les limites maximales applicables aux résidus de pesticides présents dans ou sur les denrées alimentaires et les aliments pour animaux d'origine végétale et animale et modifiant la directive 91/414/CEE du Conseil. JO L 70 du 16.3.2005, pp. 1-16.
- Règlement (CE) n° 1829/2003 du Parlement Européen et du Conseil du 22 septembre 2003 concernant les denrées alimentaires et les aliments pour animaux génétiquement modifiés. JO L 268 du 18.10.2003, pp. 1-23.
- Règlement d'exécution (UE) n° 503/2013 de la Commission du 3 avril 2013 relatif aux demandes d'autorisation de denrées alimentaires et d'aliments pour animaux génétiquement modifiés introduites en application du règlement (CE) n° 1829/2003 du Parlement européen et du Conseil et modifiant les règlements de la Commission (CE) n° 641/2004 et (CE) n° 1981/2006. JO L 157 du 8.6.2013, pp. 1-48.
- Règlement (UE) 2015/845 de la Commission du 27 mai 2015 modifiant les annexes II et III du règlement (CE) n° 396/2005 du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne les limites maximales applicables aux résidus d'azoxystrobine, de chlorantraniliprole, de cyantraniliprole, de dicamba, de difénoconazole, de fenpyroximate, de fludioxonil, de glufosinate-ammonium, d'imazapic, d'imazapyr, d'indoxacarbe, d'isoxaflutole, de mandipropamide, de penthiopyrade, de propiconazole, de pyriméthanil, de spirotétramate et de trinéxapac présents dans ou sur certains produits. JO L 138 du 4.6.2015, pp. 1-69.