

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 22 décembre 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 MON87403, développé pour avoir une biomasse plus importante au niveau de l'épi, pour l'importation, la transformation ainsi que l'utilisation en alimentation humaine et animale de cet OGM (dossier n° EFSA-GMO-BE-2015-125)

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 6 octobre 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 MON87403, développé pour avoir une biomasse plus importante au niveau de l'épi, pour l'importation, la transformation ainsi que l'utilisation en alimentation humaine et animale de cet OGM (dossier n° EFSA-GMO-BE-2015-125).

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° 503/2013¹ s'applique pour ce dossier.

¹ 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.

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise - Prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) ».

L'expertise collective a été effectuée par le Groupe de Travail (GT) « Biotechnologie », réuni le 19 novembre et le 17 décembre 2015. L'évaluation du dossier se base sur les lignes directrices de l'EFSA² et ³ 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

PRÉAMBULE

La présente saisine porte sur le dossier n° EFSA-GMO-BE-2015-125 déposé en Europe pour l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché du maïs génétiquement modifié MON87403 au titre du Règlement (CE) n° 1829/2003. En complément, la DGCCRF a porté à la connaissance de l'Anses une publication scientifique (Leibman *et al.*, 2014⁴), qui figure dans le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché du maïs MON87403 déposé aux USA.

L'évaluation du dossier n° EFSA-GMO-BE-2015-125 présentée ci-dessous reprend les sections définies dans le formulaire de commentaires de l'EFSA. Dans le paragraphe II.1.3.5. "Analyse comparative des caractéristiques agronomiques et phénotypiques", les éléments présentés dans ce dossier sont comparés à ceux de Leibman *et al.* (2014)⁴.

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, 2013⁵) et 32 % du maïs cultivé était génétiquement modifié en 2013⁶.

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.

Les maïs MON87403 ont été génétiquement modifiés afin d'introduire dans leur génome la cassette d'expression du gène *ATHB17* d'*Arabidopsis thaliana*. L'objectif est d'augmenter la biomasse des épis à un stade précoce de leur développement et, par voie de conséquence, le rendement en grains à la récolte.

² 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.

³ 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.

⁴ Leibman M. *et al.* (2014). Comparative analysis of maize (*Zea mays*) crop performance: natural variation, incremental improvements and economic impacts. *Plant Biotechnology Journal*, 12: 941-950.

⁵ <http://faostat.fao.org/>

⁶ James C (2013). Global Status of Commercialized Biotech/GM Crops: 2013. *ISAAA Brief No. 46*. ISAAA: Ithaca, NY.

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 ces maïs. Il ne concerne pas leur mise en culture.

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 vecteur PV-ZMAP5714 utilisé pour la transformation porte la cassette d'expression du gène *ATHB17* entre les bordures droite et gauche de l'ADN-T. Il porte également, à l'extérieur de l'ADN-T, la cassette d'expression du gène *cp4 epsps*, qui confère la tolérance au glyphosate aux cellules transformées. Aucun plasmide assistant (helper) ni ADN entraîneur (carrier) n'a été utilisé pour la transformation.

Les embryons immatures ont été collectés après pollinisation, puis co-cultivés avec la souche ABI d'*Agrobacterium tumefaciens* portant le plasmide PV-ZMAP5714 et dépourvue de son pouvoir pathogène. 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. Les plantes transformées ont ensuite été transférées sur sol et les plantes de la génération R₀ ainsi obtenues ont été auto-fécondées. Leur descendance (génération R₁) a été analysée par PCR afin de sélectionner les plantes contenant l'ADN-T à l'état homozygote et ne contenant pas la cassette d'expression du gène *cp4 epsps*. Ensuite, différentes générations d'autofécondation (R₂ à R₅) ont été produites, ainsi que des générations R₄F₁, R₅F₁, R₅F₂, BC₁F₁, BC₂F₁ et BC₃F₁ obtenues par différents croisements avec les lignées de maïs conventionnel HCL503, LH295 et LH287.

La cassette d'expression du gène *ATHB17* insérée dans le maïs MON87403 comprend :

- un promoteur chimérique, composé de la séquence activatrice du promoteur du gène de l'ARN 35S du virus de la mosaïque du chou-fleur (CaMV) dupliquée et du promoteur du gène *act1* du riz (*Oryza sativa*),
- une séquence leader 5'UTR du gène codant la chlorophyll a/b-binding (CAB) protein du blé (*Triticum aestivum*), ainsi qu'un intron et la séquence UTR flanquante issus du gène *act1* du riz (*O. sativa*),
- la séquence codante du gène *ATHB17* d'*A. thaliana*,
- la séquence 3'UTR du gène *Hsp17* du blé (*T. aestivum*).

La protéine codée par le gène *ATHB17* appartient à la sous-famille de classe II de la famille des protéines HD-Zip, qui sont des facteurs de transcription. Les protéines HD-Zip II forment des homodimères ou des hétérodimères avec d'autres protéines HD-Zip II. Ces dimères interviennent dans la régulation de l'expression de certains gènes et jouent un rôle important dans la modulation de la croissance de la plante ainsi que son développement.

II.1.2.2. Informations concernant la plante génétiquement modifiée

L'analyse moléculaire du maïs MON87403 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 et des régions flanquantes en 5' et en 3' de l'insert.

Cette analyse a été réalisée sur les maïs LH244, MON87403 (générations R₃, R₄, R₅, R₄F₁ (LH244 x LH295) et R₅F₁ (LH244 x LH287)) et sur les hybrides conventionnels EXP257 (LH244 x LH295) et MPA640B (LH244 x LH287).

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 MON87403 avec celles de l'ADN-T présent dans le vecteur PV-ZMAP5714, à l'exception de deux délétions dans les bordures droite et gauche de l'ADN-T (333 pb et 212 pb, respectivement). Ces délétions ne semblent pas affecter la fonctionnalité de la cassette d'expression du gène *ATHB17*.
- une délétion de 149 pb dans le génome de la plante au site d'insertion.
- l'absence de séquences issues du vecteur plasmidique.

Les analyses bio-informatiques 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.

Dans le cas du maïs MON87403, le transcrite *ATHB17* subit un épissage spécifique, ce qui conduit à la production d'une protéine tronquée, *ATHB17Δ113*, dont les 113 premiers acides aminés en position N-terminale sont manquants comparativement à la protéine *ATHB17* native exprimée chez *A.thaliana*. La protéine *ATHB17Δ113* possède toujours la capacité à former des homo- ou hétérodimères et à se fixer sur des séquences spécifiques de l'ADN. En revanche, elle est incapable de fonctionner comme un répresseur transcriptionnel du fait de la perte d'un domaine fonctionnel de répression. Par conséquent, même si le pétitionnaire ne l'indique pas clairement, l'objectif de cette transformation génétique est probablement de modifier la régulation de l'expression de certains gènes en utilisant une stratégie de piégeage de facteurs de transcription endogènes.

La teneur de la protéine *ATHB17Δ113* dans différents tissus prélevés à différents stades de développement de la plante a été mesurée à l'aide de tests ELISA. Les plantes ont été cultivées sur 5 sites aux USA en 2012. En ce qui concerne les tissus consommés en alimentation animale ou humaine (échantillons issus de plantes de la génération R₅F₁ pour le fourrage et R₅F₂ pour les grains), les résultats sont les suivants : la concentration moyenne de protéine *ATHB17Δ113* est de 0,0018 µg/g de matière sèche dans le fourrage au stade ensilage (R5) et elle est inférieure à la limite de détection (LOD) du test ELISA (0,00028 µg/g de matière sèche) dans les grains au stade mature (R6).

Une analyse de ségrégation a été réalisée sur les générations BC₁F₁, BC₂F₁ et BC₃F₁. Elle permet de conclure que l'insertion est stable, unique et à hérédité mendélienne.

II.1.2.4. Conclusions de la caractérisation moléculaire

Les éléments présentés dans le dossier relatifs à la caractérisation moléculaire du maïs génétiquement modifié MON87403 ne soulèvent pas de question particulière liée à l'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

Pour l'analyse comparative de la composition, le maïs MON87403 (générations R₅F₁ et R₅F₂ pour le fourrage et les grains, respectivement (fonds génétique LH244 x LH287 dans les deux cas)) est comparé avec la variété témoin MPA640B (LH244 x LH287) et 17 variétés commerciales de

référence non génétiquement modifiées.

Pour l'analyse comparative des caractéristiques agronomiques et phénotypiques, le maïs MON87403 (génération R₅F₁) est comparé avec la variété témoin MPA640B et 19 variétés commerciales de référence non génétiquement modifiées.

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

Le maïs MON87403, la variété témoin et les variétés commerciales de référence (4 variétés par site) ont été cultivés sur 8 sites aux USA en 2012. Chaque modalité (variété génétiquement modifiée, variété témoin et variétés commerciales) 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 agronomiques, phénotypiques et de composition sont comparées à l'aide d'analyses de variance (ANOVA) réalisées avec un modèle linéaire mixte incluant :

- un effet fixe "génotype" (indiquant s'il s'agit du maïs MON87403, de la variété témoin ou des variétés commerciales de référence),
- des effets aléatoires : "site", "bloc dans le site" et "variété commerciale".

Le modèle statistique utilisé, qui inclut un effet fixe "génotype" et un effet aléatoire "variété commerciale", correspond à celui proposé par l'EFSA (2011).

Le maïs MON87403 est comparé à la variété témoin par des tests de différence et aux variétés commerciales de référence par des tests d'équivalence. 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. Les résultats des tests statistiques sont interprétés selon l'approche décrite par l'EFSA (2010)⁷, en classant les variables en 4 catégories selon les résultats des tests d'équivalence et 7 types après combinaison avec les résultats des tests de différence. Pour certains paramètres, il n'est pas possible de conclure, car la faible variabilité des variétés commerciales de référence sur ces paramètres ne permet pas de déterminer les limites d'équivalence. C'est le cas de la teneur en NDF (Neutral Detergent Fiber) dans le fourrage et des paramètres "Nombre de plantes debout à la récolte" ("Final stand count") et "Verse racinaire" ("Root lodged plants").

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

L'analyse de composition a été réalisée selon le document consensus de l'OCDE (2002)⁸.

II.1.3.4. Analyse comparative de la composition

Les mesures de 62 composés (53 pour les grains et 9 pour le fourrage) parmi les 78 analysés sont utilisables pour les analyses statistiques. Sur la base de ces résultats, l'analyse combinée de l'ensemble des sites d'expérimentation montre que le maïs MON87403 (grains et fourrage) est équivalent aux variétés commerciales de référence.

II.1.3.5. Analyse comparative des caractéristiques agronomiques et phénotypiques

Dans le dossier n° EFSA-GMO-BE-2015-125, qui fait l'objet de la présente saisine, l'analyse comparative des caractéristiques agronomiques et phénotypiques a été réalisée sur 13 paramètres, mais pas sur la biomasse des épis à un stade précoce de leur développement, alors qu'il s'agit du caractère revendiqué par le pétitionnaire. En revanche, le rendement à la

⁷ Statistical considerations for the safety evaluation of GMOs, The EFSA Journal 2010; 8(1):1250.

⁸ 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.

récolte fait partie des 13 paramètres mesurés. Sur la base de ces données, le maïs MON87403 apparaît équivalent aux variétés commerciales de référence sur le plan agronomique et phénotypique, y compris le rendement.

Le pétitionnaire ne fait pas référence à la publication de Rice *et al.* (2014)⁹, qui est citée dans d'autres paragraphes du dossier. Or, les résultats de cette étude montrent que la biomasse de l'épi au stade R1 est significativement plus élevée chez le maïs MON87403 par rapport au témoin.

Par ailleurs, les résultats sur le rendement à la récolte divergent de ceux de Leibman *et al.* (2014, Cf. PRÉAMBULE)⁴, qui présentent les résultats d'essais au champ réalisés en 2009 et 2010 sur 30 sites aux USA avec 5 maïs (5 fonds génétiques différents) portant la même modification génétique que le maïs MON87403. Dans ces essais, chaque maïs génétiquement modifié est comparé avec un maïs quasi-isogénique conventionnel utilisé comme témoin. Les comparaisons (141 au total) sont réalisées deux à deux à fonds génétique, localisation et année similaires en utilisant un test *t* apparié. Les résultats montrent que le rendement des maïs génétiquement modifiés est supérieur à celui des témoins dans 62 % des cas et qu'il est en moyenne significativement supérieur ($p = 0,0002$) de 0,27 t/ha (soit un gain d'environ 2 %) par rapport à celui des témoins.

II.1.3.6. Effets de la transformation

Le pétitionnaire affirme que les produits issus du maïs MON87403 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

Sur la base des éléments présentés dans le dossier n° EFSA-GMO-BE-2015-125, qui fait l'objet de la présente saisine, le maïs MON87403 apparaît équivalent aux variétés commerciales de référence pour la composition des grains et du fourrage, ainsi que sur le plan agronomique et phénotypique, y compris pour le rendement à la récolte. La présence effective dans ce maïs des caractères revendiqués par le pétitionnaire n'est donc pas démontrée. Il est étonnant que ce dernier n'ait pas intégré dans son analyse les résultats de Rice *et al.* (2014)⁹ et de Leibman *et al.* (2014)⁴.

Aucune analyse de composition n'a été réalisée sur les produits issus du maïs MON87403.

II.1.4. Toxicologie

II.1.4.1. Analyse des protéines nouvellement exprimées

L'évaluation de la sécurité de la protéine ATHB17Δ113 est fondée sur les données suivantes :

- cette protéine présente de fortes analogies de séquence avec des protéines de la même famille présentes dans différentes espèces végétales (blé, chou, navet, pomme de terre, riz, tomate, soja, etc.) qui ont un historique d'utilisation sûre dans l'alimentation humaine ou animale.
- une analyse *in silico*, réalisée à l'aide de bases de données actualisées (2015), montre que la protéine ATHB17Δ113 ne présente pas d'homologie de séquence avec des protéines toxiques ou allergéniques connues et répertoriées dans ces bases de données.
- une protéine produite à l'aide d'une souche d'*E. coli*, dont l'équivalence (structure, propriétés physico-chimiques et activité enzymatique) avec la protéine ATHB17Δ113 du maïs MON87403 a été démontrée, n'induit pas de mortalité chez la souris à la dose maximale de 1335 mg/kg p.c. administrée de façon unique par voie orale (gavage).
- cette protéine est présente en très faible quantité dans les parties de la plante qui sont consommées (teneur inférieure à 0,00028 µg/g de matière sèche dans les grains au stade

⁹ Rice E.A. *et al.* (2014). Expression of a truncated ATHB17 protein in maize increases ear weight at silking. *PLoS ONE*, 9: e94238.

mature et en moyenne égale à 0,0018 µg/g de matière sèche dans le fourrage au stade ensilage, Cf. II.1.2.2.), elle est rapidement dégradée en conditions de digestion gastrique simulée (SGF) et de digestion intestinale simulée (SIF), et elle tend à perdre son activité fonctionnelle sous l'effet de températures élevées.

L'ensemble de ces éléments conduit le pétitionnaire à justifier l'absence d'étude de toxicité par administration répétée pendant 28 jours chez le rongeur, ce qui est recevable.

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

Le pétitionnaire estime avoir démontré que la composition du maïs MON87403 est équivalente à celle de variétés de maïs conventionnelles et qu'il n'y a donc pas lieu d'analyser d'autres constituants. Cette position est discutable, dans la mesure où :

- les conclusions de la caractérisation agronomique et phénotypique présentée dans le dossier n° EFSA-GMO-BE-2015-125 divergent de celles de Leibman *et al.* (2014)⁴,
- le gène *ATHB17* est un facteur de transcription, susceptible à ce titre d'avoir des effets pléiotropes sur la croissance et le développement de la plante, et par voie de conséquence, sur la composition des grains et du fourrage.

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 aliments pour animaux dérivés du maïs MON87403.

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

L'étude de toxicité sub-chronique de 90 jours a été réalisée en 2014, selon la ligne directrice OCDE 408¹⁰ et le guide EFSA (2011)¹¹ relatif à ce type d'études et en conformité avec les BPL.

Deux groupes de 16 rats mâles et 16 rats femelles, souche Sprague Dawley, ont été nourris avec des régimes alimentaires contenant respectivement 33 % de la variété génétiquement modifiée MON87403 (génération R₅F₂) et 33 % de la variété témoin MPA640B. Le nombre d'animaux (16 rats/groupe/sexe) a été déterminé sur la base d'une analyse de la puissance des tests statistiques. Il correspond aux recommandations de l'Anses (2011)¹² et de l'EFSA (2011)¹¹ en la matière. Les contrôles réalisés sur les grains de maïs MON87403 et de la variété témoin ont notamment porté sur la présence de pesticides et sur des mycotoxines. Des contrôles sur les métaux lourds, les aflatoxines et les pesticides ont également été réalisés sur les aliments distribués.

Le pétitionnaire a réalisé des tests d'égalité des moyennes entre groupes avec des ANOVA. L'erreur de type 1 a été fixée à 5 %. Les analyses ont été réalisées séparément pour les mâles et les femelles. Des modèles mixtes prenant en compte les corrélations entre mesures répétées dans le temps sur un même animal (poids et consommation) ont été utilisés. Les données brutes ne sont pas fournies sous un format électronique modifiable.

¹⁰ OCDE (1998). Guideline for testing of chemicals N°408. Repeated dose 90-day oral toxicity study in rodents. Paris, France.

¹¹ EFSA guidance on conducting repeated-dose 90-day oral toxicity study in rodents on whole food/feed. The EFSA Journal 2011;9(12): 2438 [21 pp.].

¹² Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (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.

Aucune différence significative n'étant observée entre les 2 groupes, l'étude ne met pas en évidence d'effet lié à la consommation de grains du maïs MON87403.

II.1.4.5. Conclusions de l'évaluation toxicologique

Les données de sécurité relatives à la protéine ATHB17Δ113 et 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 MON87403.

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 (2009)¹³, qui sont proches de celles du guide EFSA (2011), et fonde l'évaluation de l'allergénicité de la protéine ATHB17Δ113 sur quatre critères :

- 1) absence d'allergénicité connue de l'organisme source (*A. thaliana*).
- 2) absence d'homologie de séquence entre la protéine ATHB17Δ113 et des allergènes connus lorsque la recherche est effectuée avec l'algorithme FASTA et la totalité de la séquence de la protéine (recherche d'homologies globales) ou une fenêtre glissante de 8 résidus (recherche d'homologies locales).
- 3) faible résistance de cette protéine à la protéolyse digestive.
- 4) faible teneur en protéine ATHB17Δ113 des grains et du fourrage du maïs MON87403.

Les analyses bio-informatiques ne montrent aucune homologie de séquence significative entre la protéine ATHB17Δ113 et les adjuvants classiques comme les toxines ou les lectines. Les faibles teneurs de cette protéine dans le maïs MON87403 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 rappelle, à juste titre, que le maïs n'est pas considéré comme un aliment allergénique majeur. Il ne figure pas dans la liste des allergènes dont l'étiquetage est obligatoire. Par ailleurs, aucune des informations disponibles au sujet du maïs MON87403 ne laisse supposer que ce maïs puisse développer une allergénicité différente de celle des variétés de maïs conventionnelles. Le risque allergénique du maïs MON87403 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 éléments fournis par le pétitionnaire, le potentiel allergénique de la protéine ATHB17Δ113 exprimée dans le maïs MON87403 peut être considéré comme négligeable. Par ailleurs, cette protéine ne possède apparemment pas de propriétés adjuvantes. Enfin, l'allergénicité du maïs MON87403 reste vraisemblablement identique à celle d'un maïs conventionnel.

II.1.6. Evaluation nutritionnelle

Le pétitionnaire n'a pas réalisé d'évaluation nutritionnelle, estimant avoir démontré l'équivalence de composition entre le maïs MON87403 et les variétés commerciales de référence, ce qui est recevable.

¹³ Codex Alimentarius Commission (CAC), 2009. Codex principles and guidelines on foods derived from biotechnology, Codex Alimentarius Commission, 85 p.

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

L'estimation de la consommation journalière de protéine ATHB17Δ113 chez l'animal est fondée sur :

- les données de l'OCDE (2009) relatives à la consommation de maïs des animaux d'élevage,
- les teneurs moyenne et maximale en protéines de ces aliments,
- un scénario du "pire des cas" dans lequel tout le maïs consommé serait représenté par le maïs MON87403, la protéine ATHB17Δ113 ne serait pas dégradée par les processus de transformation des aliments et la teneur en protéine ATHB17Δ113 dans les grains serait de l'ordre de la LOD du test ELISA (Cf. II.1.2.2.).

Dans ces conditions, la consommation de protéine ATHB17Δ113 serait au maximum de 0,033 ; 0,016 et 0,027 µg/kg p.c./j, respectivement, pour les poulets, les porcs et les vaches laitières.

L'estimation de la consommation maximale de protéine ATHB17Δ113 par l'Homme est fondée sur l'utilisation de l'EFSA Comprehensive European Food Consumption Database¹⁴, en considérant que le maïs MON87403 est le seul représenté, que la protéine ATHB17Δ113 n'est pas dégradée par les processus de transformation des aliments et en considérant que la teneur en protéine ATHB17Δ113 dans les grains serait de l'ordre de la LOD du test ELISA (Cf. II.1.2.2.). Dans ce scénario du "pire des cas", la consommation maximale de protéine ATHB17Δ113 serait respectivement de 0,002 et 0,001 µg/kg p.c./j chez les enfants et chez les adultes.

II.3 Caractérisation des risques

Le pétitionnaire présente un calcul des marges de sécurité pour les enfants et les adultes. Le GT considère que la démarche utilisée par le pétitionnaire n'est pas adaptée, car elle s'appuie sur une étude de toxicité par administration unique de la protéine ATHB17Δ113. Cette approche ne prend pas en compte les résultats de l'étude de toxicité sub-chronique de 90 jours chez le rat. Néanmoins, compte tenu de la faible teneur en protéine ATHB17Δ113 dans les grains et de la faible résistance à la protéolyse digestive de cette protéine, les risques apparaissent négligeables.

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, ce qui est conforme à la réglementation lorsqu'aucun risque n'est identifié.

Conclusions du Groupe de travail « Biotechnologie »

Les éléments présentés dans le dossier relatifs à la caractérisation moléculaire du maïs génétiquement modifié MON87403 ne soulèvent pas de question particulière liée à l'utilisation de ce maïs en alimentation animale ou humaine. Sur la base des éléments fournis par le pétitionnaire, le potentiel allergénique des produits dérivés de ce maïs paraît négligeable. Les données de sécurité relatives à la protéine ATHB17Δ113 et les résultats de l'étude de toxicité sub-chronique de 90 jours ne mettent pas en évidence de risque sanitaire lié à la consommation de ce maïs. Le pétitionnaire n'a pas réalisé d'évaluation nutritionnelle, estimant avoir démontré l'équivalence de composition entre le maïs MON87403 et les variétés commerciales de référence, ce qui est recevable.

Sur la base des éléments présentés dans le dossier, le maïs MON87403 apparaît équivalent aux variétés commerciales de référence pour la composition des grains et du fourrage, ainsi que sur le plan agronomique et phénotypique, y compris pour le rendement. La présence effective dans ce

¹⁴ <http://www.efsa.europa.eu/en/datexfoodcdb/datexfooddb.htm>

mais des caractères revendiqués par le pétitionnaire n'est donc pas démontrée. Le GT « Biotechnologie » relève des contradictions entre les données du dossier et celles de la bibliographie sur ce point.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de la sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail endosse les conclusions du Groupe de travail « Biotechnologie ».

Le directeur général

Marc Mortureux

MOTS-CLES

OGM, maïs MON87403, biomasse de l'épi, rendement, ATHB17Δ113