

Maisons-Alfort, le 21 février 2003

## AVIS

**de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments  
relatif au rapport d'évaluation initiale établi par les autorités néerlandaises  
concernant la mise sur le marché de grains et de produits dérivés  
de maïs de la lignée NK 603 résistant au glyphosate (Roundup Ready)  
au titre du règlement 258/97**

LE DIRECTEUR GÉNÉRAL

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a été saisie le 14 janvier 2003 par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) d'une demande d'avis sur le rapport d'évaluation initiale établi par les autorités néerlandaises concernant la mise sur le marché de grains et de produits dérivés de maïs de la lignée NK 603 résistant au glyphosate (Roundup Ready) au titre du règlement (CE) n° 258/97 relatif aux nouveaux aliments et aux nouveaux ingrédients alimentaires.

Cette demande de mise sur le marché porte sur une lignée de maïs tolérante au glyphosate obtenue par introduction de deux gènes permettant l'expression de deux protéines CP4 EPSPS et CP4 EPSPS L214P. Ce maïs est destiné à l'alimentation humaine, soit directement (maïs doux), soit après transformation (farine, amidon, huile).

Après consultation du Comité d'experts spécialisé "Biotechnologie", réuni le 20 février 2003, l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments émet l'avis suivant.

Le rapport d'évaluation initiale des autorités néerlandaises conclut en considérant que le dossier est suffisant pour affirmer que la consommation de ce maïs et de ses dérivés présente le même niveau de sécurité sanitaire pour l'homme que tout autre maïs non génétiquement modifié. Toutefois, ce rapport étant peu informatif, il a donc été nécessaire d'examiner le dossier lui-même de mise sur le marché pour émettre un avis.

### **Informations relatives à la modification génétique et à la plante génétiquement modifiée**

Considérant que la construction introduite est constituée de deux gènes en tandem permettant l'expression de deux protéines CP4 EPSPS et CP4 EPSPS L214P impliquées dans la tolérance au glyphosate, que le premier gène est contrôlé par le promoteur de l'actine de riz, le second par le promoteur 35S du virus de la mosaïque du chou-fleur, et que dans le génome du maïs, il y a une seule insertion et cette insertion contient une seule construction ;

Considérant que deux changements de nucléotides sont observés dans le second gène, présents dès la transformation initiale, que le premier de ces nucléotides correspond à une mutation silencieuse et que le second entraîne la substitution d'un acide aminé en position 214 : la leucine est remplacée par une proline ;

Considérant que les éléments bordures de l'insertion ont été analysés (307 bp (paires de bases) en 5' amont et 497 bp en 3' aval) et que 3 bp ont disparues du génome du maïs lors de l'insertion ;

Considérant cependant qu'il n'y a pas d'information indiquant si la séquence en amont (307 bp) et en aval (497 bp) de l'insertion correspond ou non à une séquence transcrite ;

Considérant que l'intégrité de la construction introduite a été vérifiée ainsi que la stabilité de la construction dans la plante au cours de 5 générations ;

#### **Informations relatives à la composition chimique du maïs grain et de la plante entière et à sa qualité nutritionnelle**

Considérant que de nombreux essais de culture ont été effectués en 1997, 1998 et 1999 (38 essais sur un à trois sites différents), dont 4 essais dans le Nord et le Sud de la France et en Italie ;

Considérant que le grain a été analysé comparativement à un produit issu de variété témoin non transgénique et que les données disponibles concernent les paramètres suivants : humidité, protéine brute, matière grasse, cendres, ADF<sup>1</sup>, NDF<sup>2</sup>, acides aminés, acides gras, calcium, cuivre, fer, magnésium, manganèse, phosphore, potassium, sodium, zinc, acide phytique et facteurs anti-trypsiques ;

Considérant que la plante entière a été analysée comparativement à un produit issu de variété témoin non transgénique et que les données disponibles concernent les paramètres suivants : humidité, protéine brute, matière grasse, cendres, hydrates de carbone par différence, ADF et NDF ;

Considérant que l'analyse des données brutes et des moyennes entre sites permet de conclure à une composition chimique comparable et à une équivalence en substance, excepté l'addition de la séquence d'ADN et des deux protéines codées par cette séquence ;

Considérant, de plus, que les niveaux des métabolites végétaux secondaires recherchés dans le grain, notamment du furfural (concentration inférieure au seuil de détection), ne présentent pas de différence comparés à ceux observés dans le grain issu de lignée non transgénique ou commerciale et que c'est une indication supplémentaire de sécurité du produit ;

#### **Informations sur les niveaux d'expression, la dégradation *in vitro* et le potentiel allergénique des protéines CP4 EPSPS et CP4 EPSPS L214P**

Considérant que les deux protéines CP4 EPSPS et CP4 EPSPS L214P représentent dans le grain de la plante génétiquement modifiée au plus 0,01 % des protéines totales ;

Considérant que ces deux protéines, soumises à des tests de digestion protéolytique *in vitro*, sont dégradées en moins de 15 secondes (modèle fluide gastrique simulé) et en moins de 10 minutes (modèle fluide intestinal simulé) ;

<sup>1</sup> ADF : résidu après hydrolyse par l'acide sulfurique en présence de fibres

<sup>2</sup> NDF : teneur en paroi cellulaire estimée par le résidu obtenu à la suite d'un traitement contenant un détergent

Considérant que le caractère allergénique a été évalué sur la base de recherche d'identité de séquences protéiques portant sur 8 acides aminés consécutifs et qu'aucune similarité n'a été observée entre la structure primaire des protéines CP4 EPSPS et CP4 EPSPS L214P et celles des protéines connues comme étant des allergènes ;

Considérant qu'il convient, cependant, de noter que ces données (résultats de la dégradation des protéines *in vitro* et comparaison de séquences) ne suffisent pas, pour autant, pour conclure de façon certaine à l'absence d'un potentiel toxique et allergénique ;

#### **Etude de toxicité et de tolérance chez le rat**

Considérant que la protéine CP4 EPSPS, synthétisée chez *E. coli* a déjà fait l'objet d'une étude de toxicologie aiguë chez la souris en vue de l'autorisation (1995/96) de la dissémination du soja résistant au glyphosate et qu'aucun effet toxique aigu n'a été observé ;

Considérant qu'une étude a été réalisée durant 90 jours en 2001 sur des rats des deux sexes (20 rats de chaque sexe/traitement) en vue d'étudier l'effet de deux taux d'incorporation (11 et 33 %) du maïs grain NK 603 en comparaison avec un maïs "isogénique" et 6 autres variétés de maïs ;

Considérant que les performances de croissance des animaux, la quantité d'aliment ingérée et des paramètres urinaires et sanguins ont été mesurés au cours de l'étude, qu'à l'abattage (sacrifice après 90 jours), des observations sur les propriétés coagulantes du sang, un examen macroscopique de 8 organes (poids frais) ainsi qu'un examen histologique microscopique sur 18 organes (digestifs, génitaux, glandulaires, reproducteurs) ont été effectués ;

Considérant qu'il est indiqué qu'aucun paramètre observé ne diffère significativement entre les rats témoins et ceux recevant l'aliment à base de maïs transgénique, mais que, toutefois, aucune donnée chiffrée concernant cette étude ne figure dans le dossier ;

Considérant, de plus, qu'on peut légitimement s'interroger sur les taux d'incorporation choisis de 11 et 33 % dans la ration alors qu'il est possible d'en incorporer 60 % sans difficulté ;

#### **Etude de tolérance et de valeur alimentaire chez l'animal cible**

Considérant qu'une étude a été réalisée sur des poulets en croissance des deux sexes pendant 42 jours, consistant à étudier l'effet d'une alimentation contenant le maïs grain NK 603 et 6 autres variétés de maïs en comparant les performances de croissance, d'efficacité et de composition des muscles pectoraux et de la jambe ;

Considérant, toutefois, que le taux d'incorporation du maïs dans l'aliment et le nombre d'animaux par traitement ne sont pas fournis ;

Considérant qu'aucune différence significative n'ayant été observée entre les résultats obtenus pour le maïs NK 603 et les autres variétés de maïs, on peut donc conclure à l'équivalence alimentaire de la nouvelle plante,

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments estime que, si l'on s'en tient aux seules informations contenues dans le rapport d'évaluation initiale établi par les autorités néerlandaises, les conclusions du pays rapporteur pourraient être suivies : "la consommation du maïs NK 603 et de ses dérivés présente le même niveau de sécurité sanitaire pour l'homme que tout autre maïs non génétiquement modifié".

L'Afssa considère cependant que l'examen du dossier oblige à nuancer cette conclusion en demandant les informations suivantes :

- compte tenu qu'un produit de transcription est observé correspondant à une séquence partant de l'insert et se prolongeant sur la partie génomique 3', il conviendrait de disposer de l'analyse des séquences 5' en amont et 3' en aval de l'insert, comme étant une seule séquence telle qu'elle existe dans le maïs non transgénique ; ceci permettrait de s'assurer que l'insertion ne s'est pas faite dans une séquence codante ;
- concernant l'étude de tolérance chez le rat, il conviendrait de disposer des résultats d'analyse de cette étude et de leurs traitements statistiques. En effet, bien qu'il soit affirmé qu'aucun paramètre observé ne diffère significativement entre les rats témoins et les rats recevant l'aliment génétiquement modifié, en l'absence des résultats d'analyse, cette conclusion ne peut être retenue comme telle ;
- concernant l'étude sur poulets en croissance, il conviendrait de disposer des compléments d'informations suivants sur le protocole expérimental : le nombre d'animaux inclus dans l'étude et la composition des régimes alimentaires.

En l'absence de l'ensemble de ces données, l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments ne peut rendre un avis scientifiquement fondé concernant la sécurité sanitaire d'une consommation humaine du maïs NK 603 et de ses dérivés.

**Martin HIRSCH**