

AVIS
de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation,
de l'environnement et du travail

relatif à un dossier de demande de mise sur le marché, au titre du règlement (CE) n° 1829/2003, du maïs génétiquement modifié 1507 X 59122 X MON810 X NK603 ainsi que toutes les sous-combinaisons indépendamment de leur origine, développé pour être tolérant à certains herbicides et résistant à certains insectes, pour l'importation, la transformation ainsi que 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 jeudi 2 février 2012 par la Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes d'une Demande d'avis relatif à un dossier de demande de mise sur le marché, au titre du règlement (CE) n°1829/2003, du maïs génétiquement modifié 1507 x 59122 x MON810 x NK603 ainsi que toutes les sous-combinaisons indépendamment de leur origine, développé pour être tolérant à certains herbicides et résistant à certains insectes, pour l'importation, la transformation ainsi que l'utilisation en alimentation humaine et animale de cet OGM.

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 Comité d'experts spécialisé "Biotechnologie", réuni le 15 mars 2012. L'évaluation du dossier se base sur les lignes directrices de l'EFSA¹ et sur les éléments complémentaires jugés nécessaires par les experts du CES Biotechnologie.

3. ANALYSE DU CES

(A) Information générale

Les maïs 1507 x 59122 x MON810 x NK603 résulte du croisement conventionnel de quatre lignées de maïs génétiquement modifiées (tableau 1). Plus précisément, les événements de transformation 1507, 59122 et NK603 ont été introgressés dans la lignée PH09B et l'événement MON810 dans la lignée PH581. Le croisement des deux lignées donne naissance aux semences hybrides comportant les 4 événements de transformation.

Tableau 1 : Protéines nouvellement présentes dans les maïs 1507 x 59122 x MON810 x NK603 et propriétés agronomiques associées.

Événement	Protéines exprimées par le transgène	Caractères apportés Résistance ou tolérance au(x)
1507	Cry1F	larves de lépidoptères <i>Ostrinia nubilalis</i> et <i>Sesamia</i> spp
	PAT	glufosinate ammonium
59122	Cry34Ab1 et Cry35Ab1	larves de coléoptères <i>Diabrotica</i> spp
	PAT	Glufosinate ammonium
MON810	Cry1Ab	larves de lépidoptères <i>Ostrinia nubilalis</i> et <i>Sesamia</i> spp
NK603	CP4EPSPS	glyphosate

Cette demande de mise sur le marché concerne le maïs 1507 x 59122 x MON810 x NK603 pour son importation, sa transformation et son utilisation en alimentation humaine et animale. La demande ne concerne pas sa mise en culture dans l'union européenne.

La demande concerne aussi toutes les sous combinaisons comportant 2 ou 3 événements indépendamment de leur origine, ce qui représente 10 maïs différents.

Les événements simples et certaines des combinaisons comportant 2 ou 3 événements ont fait l'objet de dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché dans l'Union Européenne. Certains de ces dossiers ont été évalués par l'EFSA et/ou l'Afssa et sont autorisés sur le marché de l'UE (tableau 2).

¹ 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.

Tableau 2 : Etats des évaluations Anses/Afssa, des évaluations EFSA et des décisions d'autorisations de la Commission Européenne relatives aux maïs comportant un ou plusieurs événement de transformation parmi les événements 1507, 59122, MON810 et NK603.

Maïs GM	Avis Afssa	Avis EFSA	Autorisation ²
1507	2004-SA-0030 du 19/02/2004 (selon règlement (CE) n°258/97)	The EFSA Journal (2005) 182, 1-22 19/01/05 The EFSA Journal (2009) 1138, 1-11 28/05/09	le 3 novembre 2005 selon la directive 2001/18/CE le 3 mars 2006 selon le règlement (CE) n°1829/2003 le 16 juin 2011 (renouvellement) selon le règlement (CE) n° 1829/2003
59122	2005-SA-0303 du 02/12/05	The EFSA Journal (2007) 470, 1-25 23/03/07	selon le règlement (CE) n°1829/2003 le 24 octobre 2007
MON810	2008-SA-0043 du 30/04/08	The EFSA Journal (2009) 1149, 1-85 15/06/09	Autorisé en 1998 Renouvellement en cours
NK603	2004-SA-0401 du 13/01/04 (règlement (CE) n°258/97)	The EFSA Journal (2009) 1137, 1-50 27/05/09	le 19 juillet 2005 selon la directive 2001/18/CE le 3 mars 2005 selon le règlement (CE) n°258/97
59122xNK603	2007-SA-0196 du 17/09/07	The EFSA Journal (2008) 874, 1-34 19/11 /08	le 30 octobre 2009 selon le règlement (CE) n°1829/2003
NK603xMON810	2005-SA-0033 du 30/03/05 (réservé)	The EFSA Journal (2005) 309, 1-22 13/10/05	le 24 octobre 2007 selon le règlement (CE) n°1829/2003
1507xNK603	2005-SA-0197 du 21/05/05	The EFSA Journal (2006) 355, 1-23 28/03/07	le 24 octobre 2007 selon le règlement (CE) n°1829/2003
1507x59122	2007-SA-0240 du 17/09/07	The EFSA Journal (2009) 1074, 1-28 21/04/09	le 28 juillet 2010 selon le règlement (CE) n°1829/2003
59122x1507xNK603	2007-SA-0197 du 17/09/07	The EFSA Journal (2009) 1050, 1-32 3/04/ 2009	le 28 juillet 2010 selon le règlement (CE) n°1829/2003

Le présent avis s'appuie sur les évaluations déjà réalisées pour chacune de ces lignées et présentées dans les avis de l'Afssa et de l'EFSA, cités ci-dessus. Les conclusions sont basées sur l'examen particulier de points importants pour

² http://ec.europa.eu/food/dyna/gm_register/index_en.cfm

l'évaluation des plantes génétiquement modifiées comportant des transgènes empilés³.

(C) Informations relatives à la modification génétique

Le maïs 1507 x 59122 x MON810 x NK603 a été obtenu par croisement conventionnel de quatre lignées de maïs génétiquement modifié 1507, 59122, MON810 et NK 603 ; aucune autre modification génétique n'a été introduite dans ce maïs. Il comporte les quatre événements de transformation suivants apportés par les lignées parentales.

Les méthodes et les ADN utilisés pour la transformation génétique des maïs portant les événements 1507, 59122, MON810 et NK 603 sont décrites dans les avis relatifs à ces lignées.

(D) Informations relatives à la plante génétiquement modifiée

(2) Afin de vérifier la présence et l'intégrité des séquences exogènes apportées par chacun des événements simples, des analyses de type Southern ont été réalisées sur de l'ADN génomique extrait de feuilles de maïs 1507x59122xMON810xNK603. Les résultats d'hybridation du maïs 1507x59122xMON810xNK603 obtenus avec différentes sondes (*cry1F*, *pat*, promoteur ubiquitine, *cry34Ab1*, *cry35Ab1*, promoteur 35S et *cp4epsps*) ont été comparés aux maïs 1507, 59122, MON810 et NK603. Ils montrent que la structure moléculaire des inserts tels que décrits chez les parents est préservée chez l'hybride.

(3) Informations relatives à l'expression des produits de gène

La teneur en protéines *Cry1F*, *Cry34Ab1*, *Cry35Ab1*, *PAT*, *Cry1Ab* et *CP4EPSPS* a été mesurée par la méthode ELISA dans différents tissus (pollen, feuille, tige, racine et grain) prélevés à différents stades de maturité sur des plantes, traitées aux herbicides conventionnels ou à l'association glyphosate/glufosinate. Les plantes ont été cultivées sur 3 sites aux Etats-Unis en 2008.

Les teneurs moyennes en protéines dans le grain issu du maïs 1507 x 59122 x MON810 x NK603 traité aux glyphosate et glufosinate ou traité par les herbicides conventionnels sont résumées dans le tableau 3. Une analyse statistique comparant les teneurs relevées dans l'hybride avec celles relevées chez l'événement parent a été réalisée. Dans le grain, cette analyse ne met en évidence aucune différence entre l'hybride et ses témoins et la teneur en protéine est indépendante du traitement.

³ Guidance Document for the risk assessment of genetically modified plants containing stacked transformation events by the Scientific Panel on Genetically Modified Organisms (GMO). *The EFSA Journal* (2007) 512, 1-5.

Tableau 3 : Teneurs moyennes en protéines Cry1F, Cry34Ab1, Cry35Ab1, PAT, Cry1Ab et CP4EPSPS mesurées dans des plantes traitées aux glyphosate/glufosinate d'ammonium ou traitées aux herbicides conventionnels et comparées aux teneurs en protéines mesurées chez les parents.

	1507x59122x MON810xNK603 gly+gluf moy. [min-max]	1507x59122x MON810xNK603 conv. moy. [min-max]	Evénement parent conv. moy. [min-max]	Nom du parent
Cry1F	4,1 [2,5-8,7]	3,9 [1,6-6,6]	3,7 [<0,069-6,9]	1507
Cry34Ab1	29 [14-54]	32 [12-51]	30 [17-60]	59122
Cry35Ab1	1,3 [0,69-2,2]	1,2 [0,51-2,2]	1,3 [0,84-2,0]	59122
PAT	0,23 [0,096-0,54]	0,23 [0,093-0,42]	0,25 [0,084-0,39]	MON810
CP4EPSPS	8,5 [3,9-17]	13 [6,3-20]	12 [7,2-20]	NK603

gly+gluf = traitement combiné glyphosate et glufosinate ; conv.= traitement conventionnel

Dans les autres tissus que le grain, une différence significative est constatée entre l'hybride et son parent pour la teneur en protéine PAT. L'hybride contient deux cassettes d'expression du gène *pat*, ce qui peut expliquer cette différence qui a déjà été observée lors des évaluations précédentes d'autres combinaisons de ces mêmes événements.

Une autre différence significative concerne les teneurs en protéine CP4EPSPS dans le pollen de l'hybride traité aux glyphosate/glufosinate d'ammonium et celui traité aux herbicides conventionnel, ce qui traduirait un effet dû au traitement. Le pétitionnaire avance l'hypothèse d'un effet gamétocide du glyphosate sur les grains de pollen qui ne possèdent pas le gène *CP4epsps* pour expliquer cette différence. Ce fait n'a cependant pas de conséquence néfaste pour la santé des consommateurs.

Il est rappelé que les teneurs de ces mêmes protéines ont été mesurées et présentées à plusieurs reprises lors de l'évaluation des lignées parentales et des hybrides contenant les sous-combinaisons (voir tableau 1).

Analyse des régions génomiques aux sites d'insertion et en bordure des transgènes.

Ces analyses ont été réalisées et présentées dans les dossiers de demande de mise sur le marché des lignées parentales. Elles n'ont pas mis en évidence de protéines de fusion ayant des homologues avec les protéines toxiques ou allergènes des banques de données.

L'analyse de la séquence des inserts et des bordures des maïs portant les événements de transformation 1507 et 59122 a été réactualisée selon les lignes directrices de l'EFSA (recherche des ORF d'un codon stop à stop au niveau de toutes les nouvelles jonctions créées par l'insertion, comparaison avec les versions les plus récentes des bases de données). Les résultats ne mettent en évidence aucune interruption de gènes, ni création de nouvelle ORF fusionnée consécutivement à l'insertion de l'ADN exogène.

(5) **Informations relatives à la stabilité génétique de l'insert et à la stabilité phénotypique de la plante**

Aucune instabilité n'a été observée sur les maïs portant les événements 1507, 59122, MON810 et NK 603, cultivés depuis plusieurs années dans un grand nombre de lieux ainsi que dans différents contextes génétiques. L'analyse génomique par PCR et Southern de 69 hybrides différents de maïs 1507 x 59122 x MON810 x NK603 montre une structure moléculaire identique. De même les caractères agronomiques qui résultent de l'expression des 4 transgènes se transmettent comme des caractères stables au cours des générations.

(7) **Informations relatives aux effets toxiques, allergiques, et autres effets délétères pour la santé humaine et animale**

(7.1-3) Une analyse de composition chimique a été réalisée à partir d'échantillons de maïs hybride portant les événements 1507, 59122, MON810 et NK 603 cultivé sur 6 sites (3 répétitions par site) aux Etats-Unis en 2008. Les événements 1507, 59122 et NK 603 sont présents dans la lignée PH09B et MON810 dans la lignée PH581. L'hybride comportant les 4 événements résulte du croisement de ces deux lignées. Le témoin non transgénique choisi pour cette expérience est l'hybride résultant du croisement des deux lignées non transgéniques PH09B et PH581. Deux types de traitements herbicides ont été appliqués, ce qui conduit en association avec le génotype à trois types d'échantillons : maïs 1507 x 59122 x MON810 x NK603 avec un traitement herbicide glyphosate + glufosinate, maïs 1507 x 59122 x MON810 x NK603 avec un traitement herbicide conventionnel, maïs quasi-isogénique avec un traitement herbicide conventionnel.

Cette expérimentation n'inclut pas de variété commerciale contrairement aux recommandations de l'EFSA (2010). Les intervalles de tolérance définis par le pétitionnaire ont été obtenus à partir de variétés commerciales cultivées dans d'autres expérimentations plus anciennes (2003 et 2007).

L'analyse porte sur le grain, les paramètres qui ont été mesurés sont ceux classiquement évalués chez le maïs (OCDE) : cendre, humidité, protéines totales, hydrates de carbone totaux, 29 acides gras, acides gras totaux, fibres alimentaires ainsi que ADF, NDF, 18 acides aminés, 9 minéraux (calcium, cuivre, fer, magnésium, zinc, manganèse, phosphore, potassium et sodium), 8 vitamines, 7 métabolites secondaires et plusieurs composés antinutritionnels (acide phytique, inositol, furfural, acide p-coumarique, acide férulique, raffinose et inhibiteur de trypsine).

L'analyse statistique permet d'étudier les différences entre le maïs génétiquement modifié et le témoin sur l'ensemble des sites mais aussi site par site. Cette approche permet de tenir compte d'une éventuelle interaction entre l'effet OGM et l'effet site.

Le modèle du pétitionnaire n'inclut pas d'effet « variété commerciale » car celles-ci sont absentes du dispositif expérimental.

Des intervalles définis à partir de données plus anciennes provenant d'autres essais et de valeurs reportées dans la littérature ont été utilisés pour vérifier que les teneurs moyennes mesurées dans le maïs transgénique ne sortent pas des gammes de variation naturelle. Les tests d'équivalence tels que le recommande l'EFSA (EFSA, 2010⁴) ne sont pas réalisés.

⁴ Statistical considerations for GMOs safety EFSA Journal 2010; 8(1):1250
<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/1250.pdf>

Pour 17 acides gras, les valeurs sont en dessous de la limite de quantification, les comparaisons n'ont pas été possibles pour ces acides gras. Les résultats montrent des différences significatives pour le potassium et l'acide oléique où l'on observe une augmentation de 10% dans le maïs transgénique par rapport au témoin et pour l'acide linoléique où l'on observe une diminution de 5% dans le maïs transgénique par rapport au témoin. Toutefois, les valeurs moyennes entrent dans les intervalles définis par les variétés commerciales de maïs et les données de la littérature. Pour ces composés (potassium, acide oléique et acide linoléique), les teneurs mesurées dans les essais destinés à comparer la composition chimique des lignées parentales avec leurs témoins ont été reprises de façon à identifier des similitudes avec les résultats obtenus à partir de maïs contenant les 4 événements empilés. Aucun résultat sur les mêmes composés n'a été identifié.

Par ailleurs, pour les teneurs des inhibiteurs de trypsine, le test statistique de différence n'est pas significatif mais les intervalles de confiance sont plus larges que les intervalles de tolérance définis à partir des données des variétés commerciales. Dans le cas du maïs transgénique traité avec du glyphosate et du glufosinate, la moyenne est également en dehors de l'intervalle de tolérance.

En conclusion, Le plan d'expérience de l'étude comparative de composition présentée dans ce dossier ne suit pas les recommandations de l'EFSA en particulier le nombre de sites est inférieur et aucune variété commerciale n'est incluse. Le CES considère qu'il ne dispose pas des informations suffisantes pour conclure que les maïs 1507 x 59122 x MON810 x NK603 ont une composition proche de leur témoin.

(7.6) Effet du procédé de traitement

Toutes les utilisations et processus de transformation des grains de maïs sont applicables aux grains de maïs 1507 X 59122 X MON810 X NK603.

(7.7) Utilisation et consommation prévue

Les maïs 1507 X 59122 X MON810 X NK603 ont pour vocation à être utilisés comme les maïs conventionnels sous tous les modes de consommation chez l'Homme et l'animal. Les produits destinés à l'Homme sont principalement des produits transformés (sirop de fructose, huile, amidon). Ces produits présentent des quantités négligeables de protéines et ne sont pas susceptibles de contenir les protéines nouvellement présentes dans ces maïs transgéniques.

L'exposition aux protéines Cry1F, Cry34Ab1, Cry35Ab1, PAT, Cry1Ab et CP4EPSPS, via la consommation de maïs contenant les transgènes empilés a été calculée à partir de données de consommation de l'OMS pour l'Europe dans une approche maximalisée considérant que la totalité du maïs consommé était ce maïs transgénique. Considérant le niveau de consommation le plus important (cluster B GEMS/Food European country cluster) et la teneur moyenne en protéine dans les grains, les estimations conduisent à une exposition chronique variant de 0,0002 à 0,0769 mg/kg p.c. par jour. Pour une personne de 61,8 kg, l'exposition maximale est obtenue pour la protéine Cry34Ab1 (4,75 mg/jour), l'exposition est de 7,48 mg/jour si toutes les protéines sont additionnées.

(7.8) Toxicologie

(7.8.1) Evaluation du potentiel toxique des protéines

Les données toxicologiques des maïs portant l'événement de transformation simple ont été analysées lors de l'examen des dossiers de demande de mise sur le

marché de chacune des lignées de maïs parentales, et parfois des maïs contenant d'autres combinaisons de ces événements (cf. tableau 2)

Ces analyses ont permis de s'assurer de :

- la sécurité des organismes donneurs des gènes, à savoir *Bacillus thuringiensis*, *Streptomyces viridochromogenes* et *Agrobacterium tumefaciens*
- la sécurité des protéines exprimées par les transgènes.

Une revue de toutes les études réalisées pour assurer la sécurité de chacune des protéines est présentée dans le dossier (test de toxicité aiguë, revue bibliographique, conclusions des évaluations de l'EFSA, test de digestibilité *in vitro*, activité enzymatique, test de sensibilité à la chaleur...). Les recherches d'homologie de séquences avec les protéines connues pour leurs propriétés toxiques répertoriées dans les bases de données ont été actualisées et ont toutes conduit à des résultats négatifs.

En complément de l'évaluation de la sécurité des protéines CRY34Ab1 et CRY35Ab1, un article de la littérature scientifique⁵ montre que l'administration unique de ces protéines (seules ou combinées) pendant 28 jours est sans effet toxique à une dose équivalente à 1000 fois la dose d'exposition estimée chez l'homme.

Evaluation des interactions potentielles entre les transgènes et ces produits d'expression

La stabilité des transgènes et de l'expression des produits du transgène a été démontrée (partie moléculaire). La présence simultanée de plusieurs transgènes ne semble donc pas avoir de conséquence sur la stabilité du génome et de l'expression des produits des transgènes.

Au niveau protéique, la présence simultanée de plusieurs protéines CRY, de la protéine PAT et CP4EPSPS a déjà été évaluée lors des demandes d'autorisation de mise sur le marché des différentes sous combinaisons, en particulier la sous combinaison 59122 x 1507 x NK603. Par rapport à ces derniers maïs, les maïs 1507 x 59122 x MON810 x NK603 expriment en plus la protéine CRY1Ab.

Il est rappelé qu'à l'état naturel, *Bacillus thuringiensis* exprime une grande variété de gènes CRY avec des multiples combinaisons (Martinez *et al.*, 2005⁶) et que l'usage de biopesticides repose sur des formulations faisant appel à ces mélanges de CRY. Aucun effet néfaste sur la santé en rapport avec l'utilisation de ces produits n'a été rapporté.

Concernant les protéines PAT et CP4EPSPS, leurs mécanismes d'action conférant la tolérance au glufosinate ammonium et au glyphosate, respectivement sont connus et sont très différents. Ces deux protéines sont présentes simultanément dans de nombreux maïs transgéniques évalués et autorisés en Europe.

(7.8.4) Etude de toxicité subchronique

Cinq études de toxicité subchronique durant 90 jours ont été réalisées sur des rats, par administration de maïs transgénique via l'alimentation.

⁵ Juberg DR, Herman RA, Thomas J, Brooks KJ, Delaney B (2009) Acute and repeated dose (28 day) mouse oral toxicology studies with Cry34Ab1 and Cry35Ab1 Bt proteins used in coleopteran resistant DAS-59122-7 corn. Regul. Toxicol. Pharmacol. 54: 154-163.

⁶ Martínez C, Ibarra JE, Caballero P. (2005) Association analysis between serotype, cry gene content, and toxicity to *Helicoverpa armigera* larvae among *Bacillus thuringiensis* isolates native to Spain J Invertebr Pathol. 90:91-97.

Tableau 5 : études de toxicité subchronique durant 90 jours réalisées sur des maïs comportant les événements de transformation simple et double.

Maïs testé	Dose	Groupes	Nombre d'animaux /sexe/traitement	Publication (voir bibliographie)
1507	11 et 33%	GM, témoins, 3 VC	12	Mackenzie 2007
59122	35%	GM, témoins, 3 VC	12	Malley 2007
MON810	11 et 33%	GM, témoin 6 VC	10 ou 20	Hammond 2006
NK603	11 et 33%	GM, témoin 6 VC	10 ou 20	Hammond 2004
1507x59122	34%	GM, témoin 3 VC	12	Appenzeller 2009

GM = génétiquement modifié, VC = variété commerciale

Evaluation de la toxicité potentielle des maïs 1507 x 59122 x MON810 x NK603

Aucune étude de toxicité subchronique n'a été réalisée chez le rat avec le maïs contenant les transgènes empilés. Toutefois, compte tenu du fait que :

- des études de toxicité subchronique de 90 jours ont été réalisées avec les maïs parentaux et les maïs 1507x59122 et qu'aucun effet délétère n'a été observé chez l'animal pour ces maïs ;
- aucun effet toxique ou délétère chez l'animal de laboratoire n'a été mis en évidence pour les protéines d'intérêt (voir 7.8.1),
- les niveaux d'expression des protéines d'intérêt ne sont pas modifiés chez l'hybride comparés aux niveaux mesurés chez les parents,
- une étude d'alimentarité a été réalisée chez le poulet qui permet de conclure à l'absence de différence nutritionnelle entre le maïs hybride et son témoin (voir 7.10),

le CES considère que dans les conditions expérimentales rapportées, les résultats des cinq études de toxicité subchronique sont suffisants pour évaluer la toxicité potentielle des maïs 1507 x 59122 x MON810 x NK603.

(7.9) Allergénicité

L'évaluation de l'allergénicité des maïs portants les événements 1507 x 59122 x MON810 x NK603 repose sur les éléments suivants :

- la source du ou des différents gènes à l'origine des protéines d'intérêt,
- l'absence d'homologie de séquence de la ou des protéines avec des protéines toxiques ou allergènes connues,
- l'absence de glycosylation de ces protéines,
- la rapide digestion *in vitro* de ces protéines en milieu gastrique ou intestinal simulé,
- la très faible teneur en protéines par rapport au poids sec des grains de maïs.

Les études relatives au risque allergique ont été actualisées, notamment la recherche d'homologie de séquence des protéines d'intérêts avec les protéines répertoriées dans les bases de données. Les nouvelles données confirment l'absence d'homologie des protéines d'intérêts avec les protéines connues pour être toxiques ou allergènes.

Il convient de noter que ces données ne suffisent pas, pour autant, pour conclure de façon certaine à l'absence d'un potentiel allergénique mais, qu'en l'état actuel des connaissances, une telle certitude ne pourrait être obtenue pour aucune protéine.

(7.10) Evaluation nutritionnelle

Une étude d'alimentarité a été réalisée chez le poulet nourri pendant 42 jours avec trois régimes successifs contenant respectivement 63 %, 67,5 % et 74 % de maïs à tester. Les maïs testés et incorporés dans les régimes sont les maïs 1507 x 59122 x MON810 x NK603 traités au glyphosate et glufosinate (gly+glu), les maïs 1507 x 59122 x MON810 x NK603 traités par des herbicides conventionnels, les maïs témoins traités par des herbicides conventionnels et trois variétés commerciales.

La composition chimique des grains a été déterminée, celle-ci est globalement similaire entre les grains testés. Quelques lots contenaient des quantités variables mais faibles de mycotoxines (grains transgéniques, grains témoins et grains de 2 variétés commerciales).

La concentration des protéines d'intérêt a été mesurée et fait apparaître des différences significatives pour PAT et CP4 EPSPS suivant le traitement appliqué.

Les résultats des groupes nourris à base de maïs 1507 x 59122 x MON810 x NK603 (traitement gly+glu ou traitement conventionnel) sont comparés aux résultats du groupe nourris avec le témoin. Les résultats obtenus avec les groupes de poulet nourris avec les variétés commerciales permettent d'établir les intervalles de tolérance des différents paramètres mesurés.

Les paramètres mesurés sont les paramètres de croissance, les poids d'organe (rein et foie) et de morceaux de découpes (carcasses, poitrine, pilon, patte, aile, graisse abdominale). La mortalité des poulets était conforme à la norme acceptable pour ce type d'essai et non dépendante du type de traitement. Aucune différence significative n'apparaît sur les paramètres observés. Les valeurs étaient dans tous les cas dans l'intervalle de celles obtenues avec les trois variétés commercialisées.

Sur la base des résultats de cette étude, il peut être conclu qu'il n'existe pas de différence de croissance entre les animaux nourris avec les maïs 1507 x 59122 x MON810 x NK603 et ceux nourris avec le témoin ou les variétés commerciales. Cette conclusion est en accord avec celles obtenues antérieurement à partir des maïs comportant chacun un ou plusieurs des 4 événements génétiques.

4. CONCLUSION DU CES

Les maïs hybrides 1507 x 59122 x MON810 x NK603 sont obtenus par croisements conventionnels des lignées de maïs génétiquement modifiées portant les événements 1507, 59122, MON810 et NK603. Par conséquent, ils expriment simultanément cinq protéines codées par les quatre inserts. L'analyse moléculaire a été réalisée et son évaluation permet de conclure sur la stabilité génomique et sur la stabilité d'expression des transgènes.

Une étude d'alimentarité réalisée chez le poulet permet de comparer la valeur nutritionnelle des maïs 1507 x 59122 x MON810 x NK603 avec celle de leurs témoins et de conclure qu'elle ne paraît pas différente.

L'évaluation toxicologique a déjà été conduite à partir des maïs comportant chaque événement de transformation simple et certaines sous combinaisons doubles et triples. Les données ont été complétées et réactualisées. Les interactions entre les différentes protéines d'intérêt au sein du maïs 1507 x 59122 x MON810 x NK603 ont été discutées et sur la base des éléments apportés, elles semblent peu probables.

Cependant, l'étude comparée de composition chimique, non conforme aux lignes directrices de l'EFSA, n'inclut pas de données provenant des variétés commerciales cultivées simultanément aux maïs 1507 x 59122 x MON810 x NK603. Par conséquent, le CES estime qu'il ne peut conclure sur l'analyse comparée de composition chimique des maïs transgéniques 1507 x 59122 x MON810 x NK603. Cette analyse est nécessaire pour conclure sur la sécurité sanitaire liée à la consommation des maïs et de leurs produits dérivés.

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 Comité d'Experts spécialisé « 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 1507 x 59122 x MON810 x NK603 ainsi que toutes les sous-combinaisons indépendamment de leur origine pour l'importation, la transformation ainsi que l'utilisation en alimentation humaine et animale de cet OGM.

Le directeur général

Marc MORTUREUX

MOTS-CLES

OGM, maïs, 59122, 1507, NK 603, MON810, glyphosate, glufosinate, herbicide, résistance à des insectes.

BIBLIOGRAPHIE

- Appenzeller, L.M., Malley, L., Mackenzie, S.A., Hoban, D., Delaney, B. (2009) Subchronic feeding study with genetically modified stacked trait lepidopteran and coleopteran resistant (DAS-O15O7-1xDAS-59122-7) maize grain in Sprague-Dawley rats. *Food Chem Toxicol* **47**, 1512-1520.
- Hammond, B., Dudek, R., Lemen, J., Nemeth, M. (2004) Results of a 13 week safety assurance study with rats fed grain from glyphosate tolerant corn. *Food Chem Toxicol* **42**, 1003-1014.
- Hammond, B.G., Dudek, R., Lemen, J.K., Nemeth, M.A. (2006) Results of a 90-day safety assurance study with rats fed grain from corn borer-protected corn. *Food Chem Toxicol* **44**, 1092-1099
- MacKenzie, S.A., Lamb, I., Schmidt, J., Deege, L., Morrissey, M.J., Harper, M., Layton, R.J., Prochaska, L.M., Sanders, C., Locke, M., Mattsson, J.L., Fuentes, A., Delaney, B. (2007) Thirteen week feeding study with transgenic maize grain containing event DAS-O15O7-1 in Sprague-Dawley rats. *Food Chem Toxicol* **45**, 551-562.
- Malley, L.A., Everds, N.E., Reynolds, J., Mann, P.C., Lamb, I., Rood, T., Schmidt, J., Layton, R.J., Prochaska, L.M., Hinds, M., Locke, M., Chui, C.F., Claussen, F., Mattsson, J.L., Delaney, B. (2007) Subchronic feeding study of DAS-59122-7 maize grain in Sprague-Dawley rats. *Food Chem Toxicol* **45**, 1277-1292.