

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 18 février 2025

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 (AMM) au titre du règlement (CE) n°1829/2003, du maïs génétiquement modifié DP51291 développé pour être tolérant au glufosinate-ammonium et pour être résistant à certains coléoptères, pour l'importation, la transformation ainsi que l'utilisation en alimentation humaine et animale de cet OGM (dossier n° GMFF-2021-0071)

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 la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux, l'évaluation des propriétés nutritionnelles et fonctionnelles des aliments et, en évaluant l'impact des produits réglementés, la protection de l'environnement.

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 12 mai 2023 par la Direction générale de l'alimentation (DGAI) 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, du maïs génétiquement modifié DP51291 développé pour être tolérant au glufosinate-ammonium et pour être résistant à certains coléoptères, pour l'importation, la transformation ainsi que l'utilisation en alimentation humaine et animale de cet OGM (dossier n° GMFF-2021-0071) ».

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 – *European Food Safety Authority* (Efsa) – est chargée de procéder à l'évaluation des dossiers concernant les denrées alimentaires et les aliments pour animaux génétiquement modifiés et de rendre un avis auprès de la Commission européenne. L'Efsa permet cependant aux États-membres de faire connaître leurs observations sur l'ensemble du dossier de demande d'AMM validé par ses services.

Dans ce cadre, la DGAI en tant qu'autorité compétente nationale sur ces demandes, a sollicité l'Anses pour participer à cette consultation par l'Efsa dans un délai de 90 jours et pour émettre un avis sur ce dossier initial, vis-à-vis des exigences de la réglementation applicable sur ce dossier.

Ce dossier correspond à une première demande d'autorisation de mise sur le marché au titre du règlement (CE) n° 1829/2003, pour l'importation, la transformation et l'utilisation en alimentation humaine et animale du maïs DP51291. Il ne concerne pas sa mise en culture.

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

Il convient de rappeler que, comme toutes les denrées alimentaires destinées à la consommation humaine et les aliments destinés à l'alimentation animale dans l'Union européenne (UE), ce maïs et ses produits dérivés seraient notamment soumis à une limite maximale pour les résidus (LMR) de produits phytopharmaceutiques, afin de protéger la santé humaine et animale (règlement (CE) n°396/2005).

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 (janvier 2024) ».

Concernant la consultation de l'Efsa sur le dossier initial, considérant que les protéines nouvellement exprimées par le maïs DP51291 et leurs mécanismes d'action avaient déjà été expertisés dans de précédents avis, l'Anses n'a pas émis de nouveaux commentaires et a proposé au demandeur de s'appuyer sur ses avis concernant respectivement la saisine 2020-SA-0060 pour le volet sanitaire (Anses, 2020) et la saisine 2023-SA-0021 pour le volet environnemental (Anses, 2023).

Suite à la publication de l'avis de l'Efsa (Efsa, 2024), l'Anses a disposé de l'ensemble des données relatives au maïs DP51291 (dossier initial et données complémentaires fournies par le pétitionnaire à la demande de l'Efsa pendant son processus d'évaluation).

En accord avec le demandeur, l'Anses a conduit des travaux d'expertise uniquement sur la caractérisation moléculaire, la sécurité toxicologique et la sécurité environnementale du maïs DP51291, afin d'appuyer les autorités françaises pour définir leur position de vote relative à ce dossier, lors des réunions du CPVADAAA¹, section OGM.

L'expertise collective a été réalisée par le groupe de travail « Évaluation des risques sanitaires et environnementaux des plantes génétiquement modifiées » (GT PGM), réuni le 12 décembre 2024 et le 23 janvier 2025, sur la base de rapports initiaux rédigés par six experts rapporteurs. Elle a été conduite en se basant sur les documents guides de l'Efsa et du panel GMO de l'Efsa ainsi que sur les données complémentaires jugées nécessaires par les experts du GT PGM.

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 : <https://dpi.sante.gouv.fr/>.

¹ Comité permanent des végétaux, des animaux, des denrées alimentaires et des aliments pour animaux

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU GT PGM

1. Identification et caractérisation des dangers

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

Le maïs est une culture des zones tempérées à tropicales. En 2023, les dix premiers pays producteurs étaient les États-Unis, la Chine, le Brésil, l'Argentine, l'Inde, l'Ukraine, le Mexique, l'Indonésie, la Russie et l'Afrique du Sud, qui représentaient environ 80% de la production mondiale (FAOStat²). Cette production était de 1 241 557 811 tonnes pour une surface cultivée de 208 234 140 hectares (dont 61 035 320 tonnes pour une surface cultivée de 8 298 960 hectares dans l'Union européenne). En 2019, 31% des surfaces de maïs cultivé dans le monde étaient du maïs génétiquement modifié (ISAAA³, 2019).

Les plants de maïs sont récoltés entiers avant la maturité complète des grains pour produire du fourrage ou de l'ensilage destiné à l'alimentation animale, ou bien à maturité pour une utilisation des grains mûrs en alimentation animale ou humaine. Le maïs est également utilisé pour la production de biocarburants, de biogaz ou de bioplastique.

La transformation génétique a été réalisée sur la variété de maïs (*Zea mays*) non transgénique PHR03. Concernant les caractéristiques générales de la plante réceptrice, le pétitionnaire indique que des études rapportent que le pollen de maïs se dépose principalement à faibles distances, avec de très faibles taux de dispersion au-delà de 30 à 50 mètres.

Le GT PGM note néanmoins que certaines études ont montré la possibilité de flux de gènes par le pollen de maïs à longue distance, en particulier selon la direction des vents dominants et lorsque la surface du champ de maïs d'origine est importante (Lu *et al.*, 2019). La distance maximale rapportée dans la littérature pour le flux de gènes par le pollen entre parcelles de maïs est de 4,45 km (Hofmann *et al.*, 2014).

1.2 Caractérisation moléculaire

1.2.1 Informations concernant la modification génétique

Le maïs DP51291 a été génétiquement modifié afin d'introduire dans son génome les cassettes d'expression portant les gènes *ipd072Aa*, *mo-pat* et *pmi* codant respectivement :

- une protéine insecticide (protéine IPD072Aa), qui endommage l'épithélium intestinal des larves de certains coléoptères suite à son ingestion et conduit ainsi à leur mort ;
- une phosphotricine N-acétyltransférase (protéine PAT), qui confère à la plante la tolérance au glufosinate-ammonium en l'acétylant en N-acétyl L-glufosinate (NAG). Le NAG est non phytotoxique ;
- une phosphomannose isomérase (protéine PMI), qui catalyse l'isomérisation du mannose-6-phosphate en fructose-6-phosphate, utilisée comme marqueur de sélection des tissus génétiquement modifiés.

La transformation génétique du maïs DP51291 a été réalisée par une stratégie d'intégration site-spécifique (SSI, *site-specific integration*) qui comporte trois étapes successives, à savoir pour les deux premières étapes, la création d'une zone d'insertion spécifique située dans un locus précis du génome de maïs puis la troisième étape pour l'insertion de cassettes d'expression d'intérêt dans ce nouveau site. Après chaque étape de transformation, une lignée

² <http://www.fao.org/faostat/en/#home>

³ International service for the acquisition of agri-biotech applications

de maïs est sélectionnée sur la présence des séquences d'insertion attendues et l'absence de séquences plasmidiques non désirées, avant de réaliser l'étape de transformation suivante.

La présence de la protéine PMI permettant aux cellules de croître sur milieu contenant du mannose, seules les cellules transformées contenant la construction souhaitée pouvaient être sélectionnées sur ce substrat. Des plantes de génération T1 ont été sélectionnées sur la présence des séquences insérées souhaitées et l'absence de séquences des différents squelettes plasmidiques, démontrées par SbS (Southern-by-Sequencing Technology). Une lignée de maïs DP51291 a ensuite été choisie sur ses caractéristiques agronomiques et son activité insecticide.

1.2.2 Informations concernant la plante génétiquement modifiée

Le locus d'insertion et les séquences insérées présentes dans le génome du maïs DP51291 (génération T1) ont été caractérisés par séquençage haut débit (*next generation sequencing*, NGS) selon la technologie SbS et par analyse des séquences de jonction (JSA), en utilisant pour témoins le maïs isogénique PHR03 et les plasmides utilisés pour les transformations génétiques. Le pétitionnaire indique une insertion unique des séquences génétiques attendues. Aucune séquence en dehors de celles souhaitées provenant des plasmides n'a été identifiée.

Le séquençage ciblé des régions flanquantes en 5' et en 3' de l'insert ainsi que de l'insert complet pour le maïs DP51291 et de la région génomique correspondante chez le témoin PHR03 a été réalisé par la méthode Sanger. Le pétitionnaire indique une similarité de séquences avec les séquences attendues au niveau des sites d'insertion. Cependant, quelques bases supplémentaires issues du plasmide et une courte délétion dans le génome du maïs ont été identifiées. Aucune séquence plasmidique en dehors de celles attendues suite aux trois transformations n'a été mise en évidence. Les analyses bioinformatiques des séquences flanquantes au locus d'insertion de l'insert dans le maïs DP51291 ne révèlent pas d'interruption de gènes endogènes connus chez le maïs. La localisation chromosomique du site d'insertion est ambiguë en raison d'une variation génétique trop importante entre le génotype PHR03 et la séquence du génome de référence B73. Le pétitionnaire indique que les analyses bioinformatiques des cadres ouverts de lecture (ORF) potentiels au niveau des jonctions et de l'insert ne mettent en évidence aucune identité totale, globale ou locale avec des protéines toxiques connues.

Le maïs DP51291 a été cultivé sur six sites (cinq aux Etats-Unis et un au Canada) en 2021, avec ou sans traitement au glufosinate-ammonium pour le maïs génétiquement modifié. Les teneurs en protéines IPD072Aa, PAT et PMI ont été quantifiées par des tests ELISA dans différentes parties de la plante (racines, feuilles, pollen, fourrage et grains) et à différents stades de développement de l'hybride F1 (PHEJW/PHR03). Après ajustement avec les pourcentages d'efficacité d'extraction pour chaque protéine, les teneurs moyennes les plus élevées dans le maïs DP51291, respectivement non traité ou traité au glufosinate-ammonium sont mesurées dans les racines au stade BBCH 63-65/R1 pour la protéine IPD072Aa (240 et 260 µg/g de matière sèche), dans le pollen au stade BBCH 63-65/R1 pour la protéine PAT (70 et 71 µg/g de matière sèche) et dans les feuilles au stade BBCH 85/R4 pour la protéine PMI (44 et 47 µg/g de matière sèche). Le tableau 1 présente les teneurs en protéines IPD072Aa, PAT et PMI mesurées, selon les conditions de traitement au glufosinate-ammonium, dans les grains, le fourrage et le pollen qui sont à l'origine des expositions alimentaires potentielles.

Tableau 1 : Teneurs en protéines nouvellement exprimées IPD072Aa, PAT et PMI dans les grains, le fourrage et le pollen de maïs DP51291 traité ou non avec le glufosinate-ammonium.

			Protéines (exprimées en µg/g de matière sèche)		
			IPD072Aa	PAT	PMI
Maïs DP51291	Grains	<i>Maïs non traité</i>	4,1* (0,051-12)**	8,3* (3,3-13)**	7,9* (3,3-18)**
		<i>Maïs traité</i>	3,8* (0,24-11)**	8,4* (4,8-16)**	7,1* (3,8-11)**
	Fourrage	<i>Maïs non traité</i>	51* (14-130)**	25* (18-37)**	18* (13-24)**
		<i>Maïs traité</i>	49* (15-93)**	27* (18-37)**	18* (12-25)**
	Pollen	<i>Maïs non traité</i>	1,6* (0,34-9,7)**	70* (60-86)**	31* (20-39)**
		<i>Maïs traité</i>	1,4* (0,48-3,4)**	71* (61-83)**	32* (23-39)**

*Moyenne des valeurs des cinq sites aux États-Unis et d'un site au Canada

**Gamme de valeurs (minimum - maximum)

Les niveaux de production des protéines IPD072Aa, PAT et PMI dans les grains, le fourrage et le pollen du maïs DP51291 ne sont pas modifiés par le traitement avec du glufosinate-ammonium.

La stabilité génétique du site d'insertion de l'ADN-T dans le maïs DP51291 a été confirmée par Southern blot sur cinq générations (T1 à T5). Le pétitionnaire indique que l'insertion est stable. L'analyse de ségrégation de l'insert réalisée par PCR quantitative sur 5 générations (T1 à T5) permet de conclure que l'insertion est unique et à hérédité mendélienne. La co-ségrégation du génotype avec le phénotype (tolérance au glufosinate-ammonium) est également vérifiée.

1.2.4 Conclusions de la caractérisation moléculaire

Sur la base des éléments présentés par le pétitionnaire, le GT PGM considère que la caractérisation moléculaire du maïs DP51291 ne soulève pas de question particulière, dans le cadre de cette demande d'autorisation de mise sur le marché.

Le GT PGM considère que les résultats présentés dans le dossier démontrent la stabilité héréditaire de l'insertion unique des cassettes *ipd072Aa*, *mo-pat* et *pmi* dans le maïs DP51291. Les protéines IPD072Aa, PAT et PMI sont détectées dans tous les tissus analysés du maïs DP51291 et leurs teneurs ne sont pas modifiées par un traitement au glufosinate-ammonium.

Ces conclusions sont en accord avec celles décrites dans l'avis de l'Efsa relatif à l'évaluation du maïs DP51291 (Efsa, 2024).

1.3 Évaluation comparative

Afin de se prononcer sur la sécurité environnementale du maïs DP51291, une analyse de l'évaluation comparative des caractéristiques agronomiques et phénotypiques a été conduite par le GT PGM.

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

Le maïs hybride DP51291 est comparé à l'hybride F1 témoin quasi-isogénique (fond génétique PHEJW/PHR03). Leurs semences ont été produites en conditions similaires en 2020 à Porto-Rico. Vingt lignées commerciales de maïs non transgéniques ont été utilisées comme variétés de référence parmi les différents essais.

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

En 2021, le maïs DP51291, le comparateur isogénique non transgénique PHEJW/PHR03 et les variétés commerciales témoins (quatre variétés par site) ont été cultivés sur douze sites, dix aux Etats-Unis et deux au Canada. Des traitements avec des herbicides ont été réalisés dans les différents sites de culture. Le pétitionnaire indique que ces sites et traitements reflètent les pratiques agricoles conventionnelles de la culture du maïs aux Etats-Unis et au Canada. Chaque modalité (variété témoin, variétés commerciales et maïs génétiquement modifié DP51291 traité ou non au glufosinate-ammonium) a été répétée quatre fois sur chaque site selon un plan d'expérience en blocs randomisés.

Le maïs DP51291 est comparé à la variété isogénique témoin PHEJW/PHR03 par des tests de différence et aux variétés commerciales de référence par des tests d'équivalence. Les résultats des tests statistiques sont interprétés selon l'approche décrite par l'Efsa (Efsa, 2010a), 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. Le modèle statistique utilisé, qui inclut un effet fixe "génotype" et un effet aléatoire "variété commerciale" correspond à celui proposé par l'Efsa (Efsa, 2010a). Les interactions génotype/site sont également analysées. L'ensemble des modèles et méthodes est décrit dans les annexes.

Le GT PGM estime que le plan expérimental mis en place pour l'analyse comparative est conforme aux recommandations des documents guide de l'Efsa (Efsa, 2011a ; Efsa, 2015).

1.3.3 Analyse comparative des caractéristiques agronomiques et phénotypiques

Les caractéristiques agronomiques et phénotypiques des plantes de maïs sont évaluées par le pétitionnaire sur onze traits quantitatifs et sont classés selon le guide de l'Efsa. Trois paramètres (verse, nombre d'épis par plante, épis au sol) n'ont pas été analysés statistiquement en raison d'un manque de variabilité. Le pétitionnaire indique que le maïs DP51291 est équivalent aux variétés commerciales de référence pour l'ensemble des paramètres analysés.

1.3.4 Conclusions de l'évaluation comparative des caractéristiques agronomiques et phénotypiques

Sur la base des éléments présentés dans le dossier initial, le GT PGM conclut que le maïs DP51291 apparaît équivalent aux variétés commerciales de référence sur le plan agronomique et phénotypique.

Ces conclusions sont en accord avec celles décrites dans l'avis de l'Efsa relatif à l'évaluation du maïs DP51291 (Efsa, 2024).

1.4 Toxicologie

1.4.1 Analyse des protéines nouvellement exprimées

Le maïs génétiquement modifié DP51291 exprime trois protéines nouvellement exprimées : IPD072Aa, PAT et PMI.

Les données fournies par le pétitionnaire pour la sécurité toxicologique des trois protéines nouvellement exprimées sont les mêmes que celles évaluées dans le cadre de la demande d'AMM du maïs DP23211 (Anses, 2020). L'Anses indiquait dans son avis sur le maïs DP23211 (saisine 2020-SA-0060) :

« La protéine IPD072Aa utilisée pour les différentes études a été produite dans une souche génétiquement modifiée d'Escherichia coli. Son équivalence structurelle et fonctionnelle avec la protéine IPD072Aa synthétisée dans le maïs DP23211 a été démontrée.

La stabilité thermique de la protéine IPD072Aa a été déterminée en recherchant son activité biologique contre des coléoptères lorsqu'elle est ajoutée à leur alimentation. Pour cela, la protéine est soumise à différents traitements thermiques avant incorporation dans l'aliment. L'inactivation de la protéine IPD072Aa est montrée suite à un autoclavage (121°C, 30 min).

Le pétitionnaire présente une étude de toxicité aiguë chez la souris CD1 à la dose unique de 2000 mg/kg pc et une étude de toxicité orale par administration répétée pendant 28 jours.

En 2019, une étude de toxicité par administration répétée pendant 28 jours chez la souris CD1 (10 souris par sexe) a été menée par gavage à 3 doses de 100, 300 et 1000 mg/kg p.c./ jour de la protéine IPD072Aa. Elle a été réalisée selon la ligne directrice OCDE 407 (2008) et en conformité avec les Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL). Les données de cette étude ne mettent pas en évidence d'effets toxiques imputables à la protéine IPD072Aa.

L'identité des protéines PAT et PMI présentes dans le maïs DP23211 avec les protéines présentes dans d'autres plantes génétiquement modifiées ayant fait l'objet d'autorisations de mise sur le marché est vérifiée. En conséquence, le pétitionnaire renvoie aux évaluations antérieures réalisées par l'Efsa sur ces plantes, aux données bibliographiques et à un historique de consommation sûre. La présentation d'une synthèse des principaux résultats toxicologiques de ces deux protéines serait souhaitable. Aucune étude de toxicité orale à dose répétée pendant 28 jours sur les protéines PAT et PMI n'est disponible. [...]

Les protéines IPD072Aa, PAT et PMI sont rapidement dégradées en conditions de protéolyse digestive simulées in vitro.

Les protéines PAT et PMI sont inactivées respectivement au-delà de 60 °C et de 65 °C et la protéine IPD072Aa par autoclavage (121 °C, 30 min). Les teneurs en protéines PAT, PMI et IPD072Aa sont faibles dans les grains et le fourrage issus du maïs DP23211 traité ou non avec du glufosinate-ammonium (cf chapitre II.1.2.1). »

Comme pour le maïs DP23211, les teneurs en protéines PAT, PMI et IPD072Aa sont faibles dans les grains et le fourrage issus du maïs DP51291 traité ou non avec du glufosinate-ammonium (cf chapitre II.1.2.1).

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 en dehors des protéines IPD072Aa, PAT et PMI dans le maïs DP51291.

1.4.3 Informations sur les constituants naturels de la denrée alimentaire ou de l'aliment pour animaux

Aucune analyse n'a été réalisée par le pétitionnaire sur des denrées alimentaires ou des aliments pour animaux dérivés du maïs DP51291.

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

Une étude de toxicité subchronique du maïs DP51291 pendant 90 jours chez le rat a été menée en 2022-2023. Les protocoles de l'étude sont basés sur la ligne directrice OCDE 408 (OCDE, 2018) et conformes avec les Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL). Les données brutes sous format électronique et le programme de calcul sont fournis.

Six groupes de 16 rats mâles et 16 rats femelles ont été nourris avec des aliments composés de :

- 50 % (p/p) de grains moulus de maïs de la variété génétiquement modifiée DP51291 (groupe forte dose) ;
- 33 % (p/p) de grains moulus de maïs de la variété génétiquement modifiée DP51291 auquel s'ajoute 17 % de maïs isogénique non génétiquement modifié (groupe faible dose) ;
- 50 % (p/p) de grains moulus de maïs isogénique non génétiquement modifié ;
- 50 % (p/p) de grains moulus de 3 variétés commerciales non génétiquement modifiées, P0760, BK588 et P0843.

Le maïs DP51291 utilisé dans cette étude a été traité avec du glufosinate-ammonium. Les analyses réalisées sur les aliments distribués aux différents groupes d'animaux montrent qu'ils sont équivalents sur le plan nutritionnel et en termes de teneurs en contaminants. Les données individuelles de l'étude sont fournies.

Un rat mâle nourri avec un aliment composé de 33 % de grains de maïs DP51291 (groupe faible dose) est mort après 26 jours d'expérimentation. Ce rat n'a montré aucun signe clinique préalable. A la nécropsie, une hypertrophie des reins et du foie ainsi qu'une distension de la vessie ont été observées. Le pétitionnaire n'a pas pu déterminer la cause de cette mort. Il conclut sur la base des résultats obtenus avec l'ensemble des rats de l'étude, dont ceux nourris avec la forte dose, qu'elle n'est pas liée au maïs DP51291.

Les données historiques sont présentées seulement pour les paramètres qui diffèrent statistiquement. Les études de toxicité à l'origine des données historiques ont été réalisées entre 2017 et 2021 ce qui ne couvre pas l'année de l'étude avec le maïs DP51291. Le centre investigateur de ces études n'est pas indiqué.

Le GT PGM considère que des données historiques complètes, provenant du même centre investigateur, sur cinq années couvrant l'année de l'étude de toxicité sur le maïs DP51291 sont indispensables pour pouvoir analyser les données de l'étude de toxicité pendant 90 jours. Cette demande n'a pas été formulée par l'Efsa (Efsa, 2024).

Le pétitionnaire s'appuie sur l'article de Hong *et al.* (2017) pour justifier le nombre d'animaux par groupe.

Le GT PGM considère que cet article n'est pas adapté puisqu'il présente des tailles d'effets cible qui ne sont pas considérées comme appropriées (par exemple 200 % pour le cholestérol, 100 % pour la phosphatase alcaline ou 50 % pour la créatinine). L'Efsa ne formule pas de commentaire sur cet article (Efsa, 2024).

Le pétitionnaire utilise dans son analyse des données, une correction pour tests multiples pour contrôler le FDR (false discovery rate) qui n'est pas prise en compte dans le calcul de puissance et qui conduit à une diminution de la puissance réelle de l'étude (van der Voet, 2018). De plus, en cas « d'outliers », le pétitionnaire refait l'analyse en les enlevant et sans appliquer la correction pour tests multiples pour contrôler le FDR. Cette différence de méthode n'est pas justifiée.

À ces éléments s'ajoute le faible nombre de rats par groupe et par régime (16 rats par sexe) alors que l'Anses préconise un nombre de 20 mâles et 20 femelles par groupe (Anses, 2011).

Le GT PGM considère que le calcul de puissance présenté n'est pas valide. Dans son avis relatif à l'évaluation du maïs DP51291 (Efsa, 2024), l'Efsa considère que le calcul de puissance est satisfaisant.

1.4.5 Conclusions de l'évaluation toxicologique

Sur la base de l'expertise des nouvelles protéines réalisée sur le maïs DP23211 (saisine 2020-SA-0060 - Anses, 2020), le GT PGM considère que l'évaluation des éléments présentés sur la sécurité des protéines PAT, PMI et IPD072Aa ne met pas en évidence d'informations conduisant à suspecter un effet toxique sur la santé humaine et animale.

Le GT PGM n'est pas en mesure de se prononcer sur la sécurité sanitaire liée à la consommation du maïs DP51291, sur la base de l'étude de toxicité orale subchronique pendant 90 jours présente dans le dossier, en raison de l'absence d'argumentaire sur la cause de la mort d'un rat, du calcul de puissance considéré comme non valide et du manque de données historiques couvrant l'année de réalisation de l'étude et issues du même centre investigateur.

2. Caractérisation des risques

Le pétitionnaire indique qu'il n'identifie pas de risques pour la santé animale ou humaine.

Les commentaires du GT PGM concernant l'évaluation des risques pour la santé animale ou humaine sont formulés dans les précédentes parties.

3. Surveillance de la denrée alimentaire ou de l'aliment pour animaux génétiquement modifié(e) consécutive à sa mise sur le marché

Considérant l'absence de risque identifié pour la santé animale ou humaine, le pétitionnaire ne propose pas de plan de surveillance de la denrée alimentaire ou de l'aliment pour animaux provenant du maïs DP51291, consécutivement à sa mise sur le marché.

En considérant les conclusions émises sur la base des études toxicologiques disponibles, le GT PGM ne peut se prononcer sur la mise en place d'un plan de surveillance.

4. Évaluation des risques pour l'environnement (ERA)

4.1 Introduction

La présente demande concerne l'importation, la transformation et l'utilisation en alimentation humaine et animale du maïs DP51291. La culture de ce maïs dans l'Union européenne est exclue de cette demande.

4.2 Approche globale de l'ERA

Les résultats décrits précédemment de l'évaluation moléculaire, de l'évaluation comparative des caractères agronomiques et phénotypiques et l'étude de la germination n'ont pas montré de différence biologique autre que les traits recherchés de résistance aux insectes liée à l'expression de la protéine IPD072Aa et de tolérance à la substance herbicide glufosinate-ammonium liée à l'expression de la protéine PAT. Les seuls dangers à considérer dans l'approche globale de l'ERA sont donc ceux liés à l'expression de ces deux protéines.

S'agissant d'une demande d'AMM d'importation, sans demande de culture, l'exposition de l'environnement de l'Union européenne selon le guide de l'Efsa (Efsa, 2010b) peut résulter :

- d'une dispersion accidentelle de grains importés de maïs DP51291 ;
- d'une exposition aux fèces d'animaux ayant consommé le maïs DP51291 ;
- d'une exposition aux produits dérivés du maïs DP51291.

4.3 Domaines spécifiques de risques

4.3.1 Persistance et caractère envahissant y compris le « flux de gènes » de plante à plante

Le pétitionnaire indique qu'il n'existe pas d'espèces sauvages indigènes sexuellement compatibles avec le maïs dans l'Union européenne, et qu'aucune hybridation croisée ou introgression n'est donc attendue.

Le GT PGM considère, en accord avec les recommandations de l'Efsa (Efsa, 2010b), que l'évaluation du risque de flux de gènes vers les seules espèces sauvages indigènes n'est pas suffisante et que les possibilités d'hybridation avec toute espèce apparentée sexuellement compatible doivent également être prises en compte.

Le GT PGM estime que l'existence de populations de téosintes dans l'Union européenne ainsi que la dispersion involontaire possible des transgènes par croisement avec les téosintes, *Zea mays ssp. mexicana* sont à considérer dans l'analyse de la persistance et du caractère envahissant de la plante (Efsa, 2016 ; Efsa, 2022).

Le glufosinate-ammonium étant une substance herbicide interdite en agriculture dans l'Union Européenne, l'expression du gène PAT n'est pas susceptible de conférer un avantage sélectif à une plante.

Le pétitionnaire cite *Diabrotica virgifera virgifera* comme espèce cible de la protéine IPD072Aa. Cette dernière espèce est présente en Europe. L'expression du gène IPD072Aa dans des téosintes ou des plantes de maïs férales, suite à une transmission des gènes par flux de pollen depuis des plantes de maïs DP51291 issues de grains dispersés accidentellement, est donc susceptible de conférer un avantage sélectif à ces populations. Le potentiel avantage sélectif de résistance à des insectes cibles n'est pas abordé par le pétitionnaire.

Le GT PGM estime que l'analyse du risque lié à un potentiel avantage sélectif conféré à des plantes de maïs férales ou à des téosintes suite à un flux de gènes du maïs DP51291 doit être réalisée en lien avec les données de la littérature sur le statut et la distribution géographique des populations d'insectes cibles.

4.3.2. Transfert de gènes de la plante à des micro-organismes

Concernant le risque de transfert de gènes à des micro-organismes, le pétitionnaire fournit des études bioinformatiques démontrant l'absence d'ADN inséré chez le maïs et homologue à celui de bactéries capable de permettre une recombinaison homologue, à l'exception de celle attendue pour le gène *pmi*, issu de *E. coli*. Dans le cas où une recombinaison pourrait se produire, sa stabilisation serait uniquement possible après une forte pression de sélection. Dans ce contexte, aucun avantage sélectif n'est attendu pour les micro-organismes accueillant des séquences transgéniques du maïs DP51291.

Le GT PGM estime que le risque de transfert vers les micro-organismes est négligeable et non préoccupant, en l'état actuel des connaissances.

4.3.3. Interactions de la plante génétiquement modifiée avec les organismes cibles

Puisque la culture du maïs DP51291 est exclue de la demande d'autorisation de mise sur le marché, le pétitionnaire indique qu'une évaluation du développement potentiel de la résistance des organismes cibles à la protéine IPD072Aa n'est pas nécessaire en raison d'une exposition négligeable escomptée dans l'Union européenne dans le seul cadre d'importations. Néanmoins, le GT PGM souligne la présence en Europe de l'insecte cible *Diabrotica virgifera virgifera* suite à plusieurs introductions en provenance de pays extra-européens.

Le GT PGM considère cependant, en accord avec les recommandations du document guide de l'Efsa (Efsa, 2010b), que l'étape de caractérisation des dangers est indépendante de l'étape de caractérisation de l'exposition à ce danger.

Le pétitionnaire ne se réfère qu'à une importation dans les régions de l'Union européenne de climat tempéré. Le GT PGM rappelle que le développement d'une résistance des coléoptères à la protéine IPD072Aa pourrait théoriquement avoir des conséquences sur les stratégies de lutte contre ces espèces à long terme en Union européenne et dans ses régions ultrapériphériques.

Le GT PGM estime que les régions ultrapériphériques de l'Union européenne doivent faire partie de l'analyse du risque ainsi que les conséquences potentielles du développement d'une résistance à la protéine insecticide IPD072Aa, en considérant toutes les espèces cibles et leurs aires de répartition.

4.3.4 Interactions de la plante génétiquement modifiée avec les organismes non cibles

Le pétitionnaire prend en compte les trois scénarios d'exposition non intentionnelle recommandés par l'Efsa (Efsa, 2010b), à savoir :

- (i) un déversement accidentel de grains viables ;
- (ii) une exposition par les fèces d'animaux nourris avec le maïs DP51291 ;
- (iii) une exposition par le biais de matière organique végétale importée ou dérivée de l'utilisation du maïs DP51291.

Le pétitionnaire ne considère pas la possibilité d'introgession de gènes du maïs DP51291 dans la téosinte comme source potentielle d'exposition des organismes non-cibles.

Le GT PGM rappelle que les aliments pour animaux issus du maïs DP51291 sont le grain et le fourrage, et que la teneur en protéine IPD072Aa indiquée par le pétitionnaire est, pour le maïs DP51291 traité au glufosinate-ammonium, 13 fois supérieure dans le fourrage que dans les grains.

Concernant la caractérisation des dangers pour les organismes non-cibles vis-à-vis du maïs DP51291, le GT PGM considère que le mode et le spectre d'action de la protéine insecticide IPD072Aa doivent être analysés, en prenant en compte le risque associé à un transfert de gènes vers les téosintes dans le cadre du scénario (i), et en prenant en compte le fourrage pour les scénarios (ii) et (iii).

4.3.5 Conclusions de l'évaluation des risques pour l'environnement

En raison notamment de l'absence de prise en compte des téosintes, et de l'absence d'analyse du mode et du spectre d'action de la protéine IPD072Aa, le GT PGM estime ne pas pouvoir conclure quant aux risques pour l'environnement liés à l'importation, la transformation ainsi que l'utilisation en alimentation humaine et animale du maïs DP51291. Dans son avis relatif à l'évaluation du maïs DP51291 (Efsa, 2024), l'Efsa considère que l'évaluation des risques environnementaux réalisée par le pétitionnaire est satisfaisante.

5. Plan de surveillance des effets sur l'environnement consécutive à la mise sur le marché

Les risques d'effets indésirables potentiels sur la santé humaine et animale ou l'environnement étant négligeables dans le contexte des utilisations prévues du maïs DP51291, le pétitionnaire estime qu'il n'est pas nécessaire de procéder à une surveillance spécifique.

Le GT PGM estime par ailleurs que le plan de surveillance générale exposé dans le dossier est conforme aux recommandations du document guide de l'Efsa (Efsa, 2011b).

6. Conclusions du groupe de travail PGM

Ce dossier correspond à une première demande d'autorisation de mise sur le marché pour l'importation, la transformation et l'alimentation humaine et animale du maïs DP51291. Il ne concerne pas sa mise en culture.

Les éléments présentés dans le dossier concernant la caractérisation moléculaire du maïs DP51291 sont satisfaisants.

Le GT PGM n'est pas en mesure de se prononcer sur la sécurité sanitaire liée à la consommation du maïs DP51291 sur la base de l'étude de toxicité orale subchronique pendant 90 jours présentée dans le dossier, et en raison du calcul de puissance considéré comme non valide et des données historiques couvrant l'année de réalisation de l'étude et issues du même centre investigateur.

Le GT PGM n'est pas en mesure de se prononcer sur les risques environnementaux liés à l'importation et l'utilisation du maïs DP51291, en raison de la non prise en compte de la présence de téosinte en Europe, et de l'absence d'analyse du spectre et du mode d'action de la protéine IPD072Aa.

En conclusion, le GT PGM ne peut pas se prononcer sur la sécurité toxicologique et environnementale du maïs DP51291.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence rappelle que dans le cadre de ce dossier, le GT PGM n'a procédé qu'à une analyse partielle du dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché du maïs DP51291 (caractérisation moléculaire, données toxicologiques et environnementales).

L'Agence endosse les conclusions du GT PGM, qui considère que les données toxicologiques et environnementales disponibles ne permettent pas de se prononcer sur la sécurité sanitaire et environnementale liée à l'utilisation du maïs DP51291 dans l'alimentation humaine ou animale.

Pr Benoît Vallet

MOTS-CLÉS

OGM, maïs DP51291, tolérance au glufosinate-ammonium, résistance à des insectes, PAT, PMI, IPD072Aa

GMO, maize DP51291, tolerance to glufosinate-ammonium, resistance to insects, PAT, PMI, IPD072Aa

BIBLIOGRAPHIE

Anses, 2011. Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Recommandations pour la mise en œuvre de l'analyse statistique des données issues des études de toxicité subchronique de 90 jours chez le rat dans le cadre des demandes d'autorisation de mise sur le marché d'OGM. Maisons-Alfort : Anses, 8 p.

Anses. (2020). Avis du 17 juillet 2020 relatif à une demande d'autorisation de mise sur le marché, au titre du règlement (CE) n° 1829/2003, du maïs génétiquement modifié DP23211 développé pour être tolérant au glufosinate-ammonium et résistant à certains insectes, pour l'importation, la transformation ainsi que l'utilisation en alimentation humaine et animale de cet OGM (dossier n° EFSA-GMO-NL-2019-163). Maisons-Alfort : Anses, 23 p.

Anses. (2023). Extrait de l'avis du 8 septembre 2023 relatif à une demande d'autorisation de mise sur le marché, au titre du règlement (CE) n°1829/2003, du maïs génétiquement modifié DP910521 développé pour être tolérant au glufosinate-ammonium et pour être résistant à certains lépidoptères, pour l'importation, la transformation ainsi que l'utilisation en alimentation humaine et animale de cet OGM (dossier n° EFSA-GMO-NL-2022-174). Maisons-Alfort Anses, 29 p.

EFSA (European Food Safety Authority), 2010a. EFSA Panel on Genetically Modified Organisms (GMO). Scientific opinion on Statistical considerations for the safety evaluation of GMOs. *EFSA Journal*, 8, 1250, 59 pp.

EFSA (European Food Safety Authority), 2010b. EFSA Panel on Genetically Modified Organisms (GMO). Guidance on the environmental risk assessment of genetically modified plants. *EFSA Journal*, 8, 1879, 111 pp.

EFSA (European Food Safety Authority), 2011a. EFSA Panel on Genetically Modified Organisms (GMO); Guidance document on Selection of Comparators for the Risk Assessment of GM Plants. *EFSA Journal*, 9, 2149, 20 pp.

EFSA (European Food Safety Authority), 2011b. EFSA Panel on Genetically Modified Organisms (GMO). Scientific Opinion on guidance on the Post-Market Environmental Monitoring (PMEM) of genetically modified plants. *EFSA Journal*, 9, 2316, 40 pp.

EFSA (European Food Safety Authority). 2015. EFSA Panel on Genetically Modified Organisms (GMO). Guidance on the agronomic and phenotypic characterisation of genetically modified plants. *EFSA Journal*, 13, 4128, 44 pp.

EFSA. 2016. Relevance of new scientific evidence on the occurrence of teosinte in maize fields in Spain and France for previous environmental risk assessment conclusions and risk management recommendations on the cultivation of maize events MON810, Bt11, 1507 and GA21. EFSA Supporting publication 2016:EN-1094

EFSA. 2022. Statement on the update of environmental risk assessment conclusions and risk management recommendations of EFSA (2016) on EU teosinte. *EFSA Journal* 20(4):7228, 40pp. doi.org/10.2903/j.efsa.2022.7228

EFSA (European Food Safety Authority) GMO panel, 2024. Casacuberta, J., Barro, F., Braeuning, A., Cubas, P., de Maagd, R., Epstein, M. M., Frenzel, T., Gallois, J.-L., Koning, F., Messean, A., Moreno, F. J., Nogue, F., Savoini, G., Schulman, A. H., Tebbe, C., Veromann,

- E., Ardizzone, M., De Santis, G., ... Xiftou, K.. Assessment of genetically modified maize DP51291 (application GMFF-2021-0071). *EFSA Journal*, 22(11), e9059, 29 pp.
- Hofmann F, Otto M, Wosniok W. 2014. Maize pollen deposition in relation to distance from the nearest pollen source under common cultivation-results of 10 years of monitoring (2001 to 2010). *Environmental Sciences Europe*, 26, 24.
- Hong B, Du Y, Mukerji P, Roper JM, Appenzeller LM. 2017. « Safety Assessment of Food and Feed from GM Crops in Europe: Evaluating EFSA's Alternative Framework for the Rat 90-day Feeding Study ». *Journal of agricultural and food chemistry* 65, 5545-5560.
- Lu J, Lu J, He L. 2019. Modeling and estimation of pollen-mediated gene flow at the landscape scale. *Ecological Indicators*, 106.
- NF X50-110 Qualité en expertise - Prescriptions générales de compétence pour une expertise. AFNOR (indice de classement X 50-110) (janvier 2024).
- OCDE (Organisation de coopération et de développement économiques), 2008. Essai n° 407 : Toxicité orale à des doses répétées - pendant 28 jours sur les rongeurs. Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques, Section 4, Éditions OCDE.
- OCDE (Organisation de coopération et de développement économiques), 2018. Essai n° 408: Toxicité orale à doses répétées - rongeurs: 90 jours, Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques, Section 4, Éditions OCDE.
- 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 (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 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.
- van der Voet H. 2018. "Safety assessments and multiplicity adjustment: Comments on a recent paper". *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 66 (9), 2194-2195

CITATION SUGGÉRÉE

Anses. (2025). Avis relatif à une demande d'autorisation de mise sur le marché au titre du règlement (CE) n°1829/2003, du maïs génétiquement modifié DP51291 développé pour être tolérant au glufosinate-ammonium et pour être résistant à certains coléoptères, pour l'importation, la transformation ainsi que l'utilisation en alimentation humaine et animale de cet OGM (dossier n° GMFF-2021-0071). Maisons-Alfort : Anses, 15 p.