

Maisons-Alfort, le 21 juin 2005

## **AVIS**

### **de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à un dossier d'autorisation de mise sur le marché d'un maïs génétiquement modifié TC1507 x NK603, pour l'importation et l'utilisation en alimentation humaine et animale de grains et de produits dérivés au titre du règlement (CE) n° 1829/2003**

LE DIRECTEUR GÉNÉRAL

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a été saisie le 25 avril 2005 par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) d'une demande d'avis relatif à un dossier d'autorisation de mise sur le marché d'un maïs génétiquement modifié TC1507 x NK603, pour l'importation et l'utilisation en alimentation humaine et animale de grains et de produits dérivés au titre du règlement (CE) n° 1829/2003 concernant les denrées alimentaires et les aliments pour animaux, génétiquement modifiés (dossier EFSA-GMO-UK-2004-05).

#### **Contexte**

Conformément au Règlement (CE) n° 1829/2003, notamment aux articles 6 et 18, l'Autorité européenne de sécurité des aliments (AESA) 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 à la Commission européenne. L'AESA a cependant décidé de permettre aux Etats-membres de lui faire connaître leurs observations sur le dossier initial. C'est dans ce cadre que la DGCCRF a sollicité l'avis de l'Afssa.

Cette demande de mise sur le marché porte sur un maïs hybride résultant d'un croisement conventionnel entre le maïs génétiquement modifié TC1507 tolérant au glufosinate d'ammonium et résistant à certains insectes et le maïs génétiquement modifié NK603 tolérant au glyphosate.

Le maïs NK603 est autorisé en Europe pour l'alimentation animale au titre de la directive 2001/18/CE (Décision du 19 juillet 2004) et son utilisation et sa transformation pour la consommation humaine au titre du règlement (CE) n°258/97 (Décision du 26 octobre 2004).

Le maïs TC1507, dont le dossier de demande de mise sur le marché a été examiné par l'Afssa et par l'AESA, a été considéré comme ne présentant pas de risque nutritionnel et sanitaire pour le consommateur et l'animal.

Après consultation du Comité d'experts spécialisé "Biotechnologie", réuni le 16 juin 2005, l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments émet l'avis suivant.

#### **Information relative à la modification génétique**

Considérant que le maïs TC1507 x NK603 résulte d'un croisement conventionnel entre deux variétés de maïs génétiquement modifiés :

- le maïs TC1507 résulte de l'introduction par biolistique de deux gènes, le gène *cry1F*, isolé de *Bacillus thuringiensis ssp aizawai*, codant la protéine tronquée CRY1F et conférant la résistance à certains lépidoptères (*Ostrinia nubilalis* et *Sesamia* sp.) et le gène *pat*, isolé de *Streptomyces viridochromogenes*, codant la protéine phosphinotricine acétyl transférase et conférant la tolérance à l'herbicide glufosinate-ammonium ;

- le maïs NK603 résulte de l'introduction par biolistique d'un fragment d'ADN contenant deux copies du gène *cp4 epsps* isolé de la bactérie *A. tumefaciens* et conférant la tolérance à l'herbicide glyphosate ; (C.1)

Considérant que les analyses moléculaires réalisées (Southern blot) sur de l'ADN extrait de l'hybride TC1507 x NK603 ont montré qu'il y avait équivalence moléculaire et que le nombre de copies des gènes présents dans l'hybride était identique à celui respectivement présents chez les parents ; (D.2.a)

Considérant qu'aucune nouvelle modification génétique n'a été introduite autres que celles qui se produisent lors de tout croisement conventionnel ;

#### **Information relative à l'expression des transgènes (*cry1f*, *pat* et *cp4epsps*)**

Considérant qu'une étude a été réalisée sur 6 sites expérimentaux implantés au Chili en 2002-2003 et comprenant chacun 4 répétitions (hybride traité deux fois au glyphosate, hybride traité deux fois au glufosinate, hybride traité au glyphosate puis au glufosinate, maïs témoin présentant le même fonds génétique que le maïs hybride) ; (D.3 et D.7.2)

Considérant que le niveau d'expression des protéines CRY1F et CP4EPSPS dans les grains de l'hybride TC1507 x NK603, mesuré par ELISA<sup>1</sup> sur 30 échantillons de chaque répétition, est conforme à ce qui était attendu (soit environ la moitié des quantités de protéines mesurées respectivement dans les parents : le maïs TC1507 et le maïs NK603) et que celui de la protéine PAT est inférieur à la limite de détection, comme chez le parent (TC1507) ; (D.3)

Considérant que ces niveaux d'expression sont similaires à ceux mesurés dans les maïs destinés à entrer dans l'étude de toxicité et de valeur alimentaire chez le poulet et obtenus dans une autre récolte ;

#### **Information relative à la composition chimique (D.7.3)**

Considérant que l'analyse de la composition chimique des grains a porté sur un ensemble de composants [protéines brutes, matière grasse totale, cellulose, ADF, NDF, cendres, hydrates de carbone par différence, calcium, phosphore, acides aminés (18), acides gras (5), minéraux (Mg, Mn, Cu, Fe, K, Na, Zn), cinq vitamines ( $\beta$  carotène, vitamine B1, B2 acide folique, a tocophérol), cinq métabolites secondaires (inositol ; raffinose ; furfural ; acide para-coumarique et acide férulique) et deux facteurs antinutritionnels (acide phytique et Inhibiteur de trypsine)] ;

Considérant qu'aucune différence statistiquement significative n'a été observée, entre le maïs témoin et le maïs hybride traité par le glyphosate, ou le glufosinate ou le glyphosate et le glufosinate, pour les composants majeurs des grains et des fourrages ;

Considérant que, dans le cas des métabolites secondaires et des facteurs antinutritionnels, deux différences significatives sont observées en moyenne pour les six sites, dans le seul cas du maïs grain traité par le glufosinate mais que l'analyse intra-site révèle seulement cette signification pour 2 sites sur 6 pour la teneur en acide coumarique et pour 1 site sur 6 pour la teneur en acide férulique ;

Considérant que, pour les acides gras, l'analyse entre sites montre une différence significative en moyenne pour la teneur en acide palmitique (10 % des acides gras) alors que l'analyse intra-site révèle seulement une différence significative pour un seul site ;

Considérant que des différences statistiques sporadiques sont aussi observées dans le cas de la teneur en manganèse, potassium, et zinc mais qu'elles n'apparaissent que pour 2 sites sur 6 ;

Considérant cependant que, dans tous les cas, les valeurs moyennes de composants chimiques s'inscrivent dans les fourchettes des valeurs consignées des tables publiées ;

<sup>1</sup> ELISA : Enzyme Linked Immunosorbent Assay

Considérant que les quelques différences statistiquement observées pour certains composants chimiques des grains n'empêchent pas de conclure à l'équivalence en substance entre le grain produit par l'hybride TC1507 x NK603, quel que soit le traitement herbicide appliqué, et les grains du maïs témoin cultivé dans les mêmes conditions ;

Considérant que des données d'analyses chimiques recueillies sur la plante entière provenant des mêmes sites expérimentaux conduisent à la conclusion d'une équivalence en substance de maïs fourrage de l'hybride avec le fourrage du maïs témoin ;

Considérant que les résultats de l'analyse de composition des maïs destinés à entrer dans l'étude de toxicité et de valeur alimentaire chez le poulet et obtenus dans une autre récolte ne mettent pas en évidence de différence statistiquement significative entre le maïs témoin et les maïs hybrides traités à l'herbicide, confirmant les résultats de la première étude (Chili 2002-2003) ;

#### **Information relative à l'utilisation du maïs TC1507 x NK603 (D.7.7)**

Considérant que :

- la consommation de maïs est estimée en Europe<sup>2</sup> à 8,8 g/j pour un adulte de 70 kg,
- la dose la plus élevée testée sans effet observé est de 576 mg/kg de poids corporel pour la protéine CRY1F et de 572 mg/kg de poids corporel pour la CP4EPSPS,
- en faisant l'hypothèse que tout le maïs consommé est du maïs TC1507 x NK603 et que les procédés de transformation ne réduisent pas la quantité des protéines considérées, le coefficient de sécurité calculé est de 1 884 112 pour la CRY1F et de 409 825 pour la CP4EPSPS ;

#### **Information relative à la toxicité des protéines exprimées (D.7.8.1)**

Considérant que la toxicité potentielle des protéines exprimées CRY1F, PAT et CP4EPSPS ont fait l'objet d'une évaluation, notamment au travers d'études de toxicité 90 jours chez l'animal de laboratoire réalisées avec les maïs parents TC1507 et NK603, et qu'aucune de ces études n'a mis en évidence d'effets néfastes sur ces animaux ;

Considérant que les études réalisées avec les maïs parents chez l'animal cible (poulet et/ou vache laitière) n'ont pas mis en évidence d'effets néfastes sur ces animaux ;

Considérant que les études relatives à la dégradation *in vitro* ont montré que ces protéines sont rapidement dégradées en milieu gastrique simulé et dénaturées au-delà de 70° de température ;

#### **Information relative à l'évaluation du potentiel allergène des protéines exprimées (D.7.9)**

Considérant que le caractère allergénique potentiel des protéines CRY1F, PAT et CP4EPSPS a été évalué sur la base de recherche de similitude de séquences protéiques portant sur 8 acides aminés consécutifs et qu'aucune similarité n'a été observée entre la structure primaire de ces protéines et celles des protéines connues comme étant des allergènes ;

Considérant qu'il convient de noter que ces données (résultats de dégradation *in vitro* des protéines et comparaison de séquences) ne suffisent pas, pour autant, pour conclure de façon certaine à l'absence d'un potentiel toxique et allergénique mais, qu'en l'état actuel des connaissances, une telle certitude ne pourrait être obtenue pour aucune protéine ;

#### **Information relative à la toxicité et à la valeur alimentaire chez l'animal cible (D.7.8.4)**

Considérant qu'une étude a été réalisée sur 840 poulets en croissance pendant 42 jours (120 animaux par traitement), consistant à étudier l'effet d'une alimentation à base de maïs grain TC1507 x NK603 traité au glyphosate, au glufosinate ou au glyphosate puis au glufosinate, comparé à celui d'une alimentation à base de maïs témoin présentant le même fonds génétique que le maïs hybride et de maïs de trois variétés commerciales ;

<sup>2</sup> Gem/food regional diets, September 2003, WHO

Considérant que les grains entrant dans la ration alimentaire ont été analysés quant à leur composition chimique, leur teneur en mycotoxines et en pesticides et pour les grains TC1507 x NK603 leur teneur en protéines CRY1F, PAT et CP4EPSPS, et que la composition des rations alimentaires de "démarrage" et de "finition" est également fournie ;

Considérant que 20 paramètres zootechniques ont été mesurés et que des données nécroptiques quantifiées ont été relevées (poids des organes : foie et rein) ;

Considérant que, pour aucune de ces données (paramètres zootechniques et données nécroptiques) il est observé de différences statistiquement significatives entre les animaux nourris avec les maïs témoins et les animaux nourris avec le maïs hybride quel que soit le traitement herbicide appliqué, à l'exception de l'indice de consommation significativement le plus favorable pour le maïs TC1507 x NK603 traité au glyphosate par rapport au maïs témoin,

Estimant que :

- chacun des deux maïs, ayant servi à réaliser l'hybride TC1507 x NK 603 par croisement conventionnel, ont déjà fait l'objet d'une évaluation, que le maïs NK603 est autorisé en Europe et que le maïs TC1507 a été considéré comme ne présentant pas de risques sanitaires et nutritionnels pour l'homme et l'animal par l'Afssa et l'AESA,
- il n'y a pas eu de nouvelles modifications génétiques (obtenues par transgénèse) pour l'obtention de cet hybride,
- les transgènes présents chez chacun des maïs parents se retrouvent chez l'hybride et les protéines correspondant aux transgènes sont correctement exprimées (résultats confirmés sur deux récoltes),
- les résultats d'analyse chimique conduisent à constater une équivalence en substance du maïs TC1507 x NK603 avec le maïs grain témoin présentant le même fonds génétique (résultats confirmés sur deux récoltes) et avec les maïs commerciaux,
- de nombreuses données permettent de prévoir l'absence de toxicité de ces protéines et ont permis de calculer le coefficient de sécurité du produit pour l'homme,
- les résultats zootechniques observés chez le poulet en croissance témoignent d'une équivalence alimentaire entre le maïs grain TC1507 x NK603 et 4 maïs témoins, et les résultats originaux concernant les paramètres nécroptiques permettent de prévoir l'absence de toxicité du maïs grain TC1507 x NK603,

**L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments considère qu'en l'état actuel des connaissances scientifiques, la consommation de maïs TC1507 x NK603 et de ses dérivés présente le même niveau de sécurité sanitaire pour l'homme et pour l'animal que la consommation de maïs non génétiquement modifié et de ses dérivés.**

#### **Avis minoritaire**

Un expert considère que, compte tenu des différences importantes de métabolisme entre le maïs hybride expérimental, avec lequel a été réalisée l'étude de toxicité et de valeur alimentaire sur le poulet (42 j), et les variétés de maïs doux qui pourront être commercialisées, la consommation de maïs doux ne peut pas être considérée comme présentant le même niveau de sécurité sanitaire que les autres produits et dérivés du maïs hybride TC1507 x NK603.

Martin Hirsch