



AGENCE FRANÇAISE
DE SÉCURITÉ SANITAIRE
DES ALIMENTS

Maisons-Alfort, le 5 février 2009

AVIS
de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments
relatif à un dossier de mise en marché de maïs génétiquement modifiés 98140
tolérant au glyphosate et aux herbicides inhibant l'acétolactate synthétase pour
l'importation et l'utilisation en alimentation humaine et animale de graines
et de produits dérivés, au titre du règlement (CE) n°1829/2003

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a été saisie le 17 novembre 2008 par la Direction générale de concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes d'une demande d'avis sur un dossier d'autorisation de mise sur le marché de maïs génétiquement modifiés 98140 tolérant au glyphosate et aux herbicides inhibant l'acétolactate synthétase, 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.

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 faire connaître leurs observations sur le dossier initial. C'est dans ce cadre que la DGCCRF a sollicité l'avis de l'Afssa.

Après consultation du Comité d'experts spécialisé "Biotechnologie", réuni le 15 janvier 2009, l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments émet l'avis suivant :

(A) Information générale

Cette demande est une première demande d'autorisation de mise sur le marché de maïs 98140 génétiquement modifiés, tolérant au glyphosate et aux herbicides inhibant l'acétolactate synthétase, pour l'importation et l'utilisation en alimentation humaine et animale de grains et de ses produits dérivés. Elle ne concerne pas sa mise en culture dans l'Union Européenne.

Les maïs ont été génétiquement modifiés pour exprimer la protéine GAT4621 et la protéine ZM-HRA. GAT4621 est une glyphosate acétyltransférase (GAT) qui métabolise le glyphosate en un dérivé N-acétylé non phytotoxique, conférant ainsi la tolérance à l'herbicide. ZM-HRA est une acétolactate synthétase (ALS) codée par un gène naturellement présent dans le maïs qui a été modifié de façon à ce que des herbicides de la famille des sulfonyles, imidazolinones, triazolopyrimidines, pyrimidinylthio- (ou oxy-) benzoates et sulfonyleaminocarbonyl triazolinones n'inhibent plus l'activité de l'enzyme ALS.

Il convient de rappeler que ce maïs, s'il venait à être importé devrait satisfaire à la réglementation relative à l'utilisation des herbicides. Le glyphosate a été inscrit à l'annexe 1 de la directive 91/414 CE pour un usage sur maïs tolérant, mais le métabolite N-acétyl glyphosate et ses produits de dégradation n'ont pas été évalués en Europe. En raison de l'acétylation du glyphosate dans les maïs 98140, cet usage devra être évalué par les instances européennes compétentes avant l'autorisation de mise sur le marché des maïs 98140.

(C) Informations relatives à la modification génétique

L'événement 98140 a été produit par transformation via *Agrobacterium tumefaciens* d'embryons immatures de la lignée PHWVZ. La transformation a été effectuée à l'aide d'un vecteur binaire contenant un T-DNA de 7440 pb qui possède les cassettes d'expression *gat4621* et *zm-hra*.

Le T-DNA contient les éléments suivants :

- la bordure gauche du T-DNA ;
- la cassette d'expression *gat4621* qui comprend la région promotrice, la partie 5' transcrite non traduite et un premier intron d'un gène d'ubiquitine de maïs, une forme modifiée du gène *gat* provenant de *Bacillus licheniformis* et la région de terminaison de la transcription du gène codant l'inhibiteur de protéase II (*pinII*) de la pomme de terre. Le gène *gat4621* a été obtenu par « gene shuffling » à partir de trois allèles de gène *gat* isolés de trois souches de *B. licheniformis*;
- 3 copies de la région amplificatrice du promoteur du 35S du virus de la mosaïque du chou fleur ;
- la cassette d'expression *zm-hra* qui comprend le promoteur endogène de l'acéto-lactate synthétase de maïs, le gène *zm-hra* de maïs codant une acéto-lactate synthétase et la région de terminaison de la transcription du gène codant l'inhibiteur de protéase II (*pinII*) de la pomme de terre ;
- la bordure droite du T-DNA.

(D) Informations relatives à la plante génétiquement modifiée

(1) Les maïs portant l'événement de transformation 98140 expriment deux nouveaux caractères non présents dans les maïs initiaux :

- la protéine GAT4621 est une acétyl-transférase de 147 acides aminés pouvant avoir le glyphosate comme substrat. Sa séquence codante est issue d'un mélange aléatoire des gènes de 3 souches de *B. licheniformis*. La version optimisée partage entre 75 et 78% d'homologie de séquence protéique avec les différentes formes natives. La protéine GAT4621 acétyle le glyphosate qui perd son action inhibitrice d'EPSP synthétase et permet ainsi aux maïs de tolérer un traitement au glyphosate. Cette famille de protéine acétyle une large gamme de substrats. La protéine GAT4621 possède une activité sur le glyphosate 7000 fois supérieure aux protéines natives. La spécificité de l'enzyme a été testée sur de nombreux substrats comprenant 20 pesticides, 21 acides aminés et 10 antibiotiques. Parmi ces substrats, l'enzyme GAT4621 ne peut acétyle que le glyphosate et les acides aminés suivants : l'acide aspartique, l'acide glutamique, la sérine, la thréonine et avec une très faible efficacité la glycine. Des informations complémentaires sur la spécificité de l'enzyme en particulier sur les substances qui pourraient être potentiellement actives chez le consommateur (phyto-œstrogènes, facteurs anti-nutritionnels potentiels...) auraient dû être fournies.
- La protéine ZM-HRA est une acétolactate synthétase (ALS) endogène du maïs ayant subi deux mutations ponctuelles A165 et L 542 lui conférant une tolérance aux herbicides de la classe des sulfonyles et des imidazolinones et de 3 autres classes d'herbicides moins répandus. Les protéines ALS catalysent d'une part la conversion de deux molécules de pyruvate en une molécule d'acétolactate précurseur dans la synthèse de la leucine et de la valine et d'autre part la condensation du pyruvate avec le 2-kétobutyrate pour former l'acétohydroxybutyrate dans la voie de biosynthèse de l'isoleucine. La protéine possède un peptide de transit N-terminal qui permet une translocation dans les chloroplastes, ce peptide est clivé. La protéine mature comporte 598 acides aminés.

(2) La caractérisation moléculaire des séquences insérées dans le génome du maïs 98140 a été réalisée par des hybridations de type Southern sur de l'ADN génomique issu de plantes transgéniques et de plantes non transformées témoins digéré par des enzymes de restriction. Au total 12 sondes qui couvrent les différentes régions de l'ADN-T et du vecteur ont été utilisées. Les résultats de ces expériences montrent qu'une seule copie intacte de l'ADN-T s'est insérée dans le génome nucléaire des maïs 98140. Aucune séquence provenant du plasmide n'a été transférée.

La séquence de l'insert a été déterminée, elle est identique à la séquence de l'ADN-T du vecteur à l'exception d'une délétion de 30 pb et 24 pb au niveau des bordures. Le séquençage des régions flanquant l'insert couvre 2310 pb de la région 5' et 2027 pb de la région 3'. Les amplifications PCR réalisées sur l'ADN génomique du témoin non

transgénique montrent qu'il n'y a pas de délétion au niveau du site d'insertion du transgène.

L'analyse de la région du site d'insertion met en évidence un alignement (97% d'identité) de la séquence en 3' de l'insert avec un locus du chromosome 2 portant le gène *liguleless1 (lg1)*, responsable du développement de la ligule. L'insertion est située 2848 pb en amont du début du gène. Les maïs 98140 n'ayant pas d'anomalie du développement des ligules, l'insertion ne paraît pas affecter le fonctionnement du gène.

Afin de s'assurer qu'aucune nouvelle séquence codante n'a été créée par l'insertion, une étude bioinformatique a été réalisée pour rechercher la présence de phases ouvertes de lectures (ORF) putatives dans les 6 cadres de lecture au niveau des bordures de l'insert. Six ORF dont les longueurs s'échelonnent de 16 à 72 résidus, ont été identifiées aux niveaux des jonctions. Leurs séquences ont été comparées avec l'ensemble des séquences contenues dans les bases de données génériques et spécifiques des séquences d'allergènes et de toxines connues. Cette comparaison n'a pas mis en évidence d'homologie de séquences.

(3) Informations relatives à l'expression des produits du transgène

Les teneurs en protéines GAT4621 et ZM-HRA ont été mesurées par la méthode ELISA à plusieurs stades de développement dans des échantillons de plante entière, de feuilles, de tiges, de pollen et de grains. Les échantillons ont été prélevés sur des maïs 98140 non traités, traités au glyphosate, traités au nicosulfuron et rimsulfuron, traités aux trois herbicides précités, ou sur des maïs témoin isogéniques. Les maïs ont été cultivés sur six sites en Amérique du nord pendant 2 saisons (2006 et 2007).

Tableau 1 : Teneurs moyennes en protéines GAT4601 et ZM-HRA mesurées dans les grains de maïs 98140, exprimées en µg/g de poids sec

	GAT4621 (µg/g poids sec)		ZM-HRA (µg/g poids sec)	
	saison 2006	saison 2007	saison 2006	saison 2007
Maïs 98140 non traité	7,9	8,8	0,34	0,36
Maïs 98140 glyphosate	7,7	9,8	0,34	0,35
Maïs 98140 inhibiteurs de l'ALS	7,4	10	0,34	0,35
Maïs 98140 Glyphosate + inhibiteurs de l'ALS	7,4	11	0,34	0,36

Les teneurs en protéines GAT4621 et ZM-HRA mesurées dans les grains sont comparables quelles que soient les saisons de production et le traitement appliqué aux cultures (tableau 1).

Les deux protéines s'expriment dans toutes les parties de la plante. La concentration la plus élevée de GAT4621 se trouve dans les feuilles (51 µg/g poids sec) au moment de l'apparition des soies (R1) et elle diminue au cours du temps. Pour ZM-HRA, la concentration atteint 7,6 µg/g poids sec dans les feuilles jeunes.

(5) Informations relatives à la stabilité génétique de l'insert et à la stabilité phénotypique de son expression

La stabilité génétique de l'insert présent dans les maïs 98140 a été vérifiée par Southern chez plusieurs plantes issues de deux générations de back-cross. Les profils d'hybridation sont identiques dans toutes les plantes analysées.

Des analyses PCR confirmées par des hybridations de type Southern ont été réalisées sur un grand nombre de plantes (79) issues d'un même croisement. Ces expériences montrent que l'insert ségrége selon le ratio 3:1 attendu pour ce type de croisement dans le cas d'une transmission mendélienne d'un locus unique.

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

(7.1-3) Analyse de composition chimique

Une première analyse de composition chimique a été réalisée à partir d'échantillons de grains de maïs (98140, un témoin isogénique ne contenant pas de transgène et 4 hybrides commerciaux). Les maïs ont été cultivés sur 6 sites expérimentaux (4 répétitions par site) en Amérique du Nord en 2006 et sont -non traités, -traités au glyphosate, -traités au nicosulfuron et rimsulfuron ou -traités avec les 3 herbicides.

Une seconde étude d'analyse de composition a été réalisée à partir d'échantillons de grains des mêmes maïs cultivés dans les mêmes conditions sur 6 sites expérimentaux (4 répétitions par site) en Amérique du Nord en 2007.

L'analyse suit les recommandations de l'OCDE et porte sur un ensemble de paramètres proximaux (protéines, lipides, hydrates de carbone, cendres, fibres totales, ADF, NDF) et de composés du grain dont notamment 29 acides gras, 18 acides aminés, 9 minéraux, 12 vitamines, 7 métabolites secondaires et facteurs antinutritionnels potentiels ainsi que 5 acides aminés acétylés [le N-acétyl aspartate (NAA), le N-acétyl glutamate (NAG), la N-acétyl Thréonine (NAThr), la N-acétyl Serine (NASer) et la N-acétyl Glycine (NAGly)].

Les données site par site des maïs 98140 et témoin ont été soumises à une analyse statistique par analyse de variance. Les différences significatives (p-value <0.05) ont été pondérées selon la méthode FDR (false discovery rate) de Benjamin et Hochberg, 1995. Un intervalle de tolérance a été obtenu à partir des données recueillies dans le cadre d'une étude distincte sur quatre hybrides commerciaux non-transgéniques, cultivés et analysés avec les mêmes méthodes que pour l'analyse du maïs 98140. Enfin, une dernière comparaison a été réalisée en utilisant les données bibliographiques et historiques sur la composition des grains des différentes variétés connues.

L'analyse des résultats montre notamment que :

- les teneurs en **macro-éléments** sont très comparables entre les maïs 98140 traités ou non avec les herbicides et le témoin.
- les teneurs des principaux **acides gras** sont équivalentes entre les maïs 98140 traités ou non avec les herbicides et le témoin; toutefois, on observe des teneurs plus élevées d'acide heptadécanoïque (C17 :0) dans la graine de maïs 98140 traité ou non par les herbicides pour les 2 séries de données (2006 et 2007) par rapport au témoin. Bien que ces différences soient statistiquement significatives, les teneurs observées ne sont pas différentes de celles présentes dans les variétés commerciales ou des données historiques.
- les teneurs en **acides aminés** sont très similaires entre les sites et l'équivalence est conservée entre les maïs témoin et les maïs 98140 traités ou non par les herbicides.
- les teneurs en **acides aminés acétylés** NAG, NAA, NAThr, NASer, NAGly dans les grains de maïs sont significativement plus élevées dans le maïs 98140 que dans le maïs témoin (tableau 2) en raison de la présence de la protéine GAT4621. Le traitement avec les herbicides n'a pas d'influence sur ces concentrations. Les niveaux en acides aminés acétylés ne modifient pas la concentration en acides aminés libres. Leur concentration est environ 2 fois moins importante que celle de l'acide aminé libre correspondant. Les niveaux d'acétylation de l'aspartate et du glutamate sont nettement plus élevés que ceux mesurés pour tous les autres acides aminés acétylés (tableau 2).
- les teneurs en **minéraux** et en **vitamines** présentent des différences sporadiques statistiquement significatives mais sans signification biologique particulière entre le maïs témoin et le maïs 98140 traités par les herbicides notamment pour le calcium, le cuivre, et le β carotène.
- les teneurs en **métabolites secondaires et facteurs antinutritionnels** sont équivalentes entre le maïs témoin et le maïs 98140.

Tableau 2 : Teneurs en NAG et NAA dans les grains de maïs en mg/kg de poids sec

		maïs témoin	98140	98140
			Non traité	traité avec herbicides
NAG	2006	0,50	79,0***	91,0***
	2007	0,21	83,7***	90,6***
NAA	2006	0,90	403***	406***
	2007	4,00	292***	283***
NAThr	2006	0,18	3***	ND
	2007	0,16	1,97***	ND
NASer	2006	0,90	1,97***	ND
	2007	0,86	1,97***	ND
NAGly	2006	0,07	0,23***	ND
	2007	0,06	0,12***	ND

*** différence significative à 0,01%

L'ensemble de ces données de composition ne permet pas de conclure à une équivalence en substance entre les maïs 98140 et leurs témoins en raison de l'augmentation significative de la teneur en acides aminés acétylés en particulier le NAG et le NAA et dans une moindre mesure la NAThr, la NASer et la NAGly due à la présence de la protéine GAT4621 exprimée par le transgène.

Etant donné l'activité acétyl-transférase sur le glyphosate, due à la présence du gène gat4621, les teneurs en N-acétyl glyphosate et en acide amino méthyl phosphonique (AMPA) et N-acétyl AMPA des maïs 98140 auraient dû être mesurées, en particulier dans les grains et les produits dérivés destinés à l'alimentation humaine et animale.

(7.6) Effet du procédé de traitement

Les teneurs en NAA et NAG¹ ont été mesurées dans les produits dérivés (germes, huile, pétales, farine, flocons, semoule, amidon et dérivés de l'amidon de maïs) à partir du grain de maïs contrôle ou de maïs 98140. Les concentrations de NAA et NAG dans ces différents produits dérivés issus de maïs 98140 varient de 0 à 2500 µg/g pour le NAA et de 0 à 536 µg/g pour le NAG.

Les concentrations sont en dessous de la limite de détection dans l'huile. Les teneurs sont 250 à 1000 fois supérieures dans les germes du maïs 98140.

(7.7) Utilisation et consommation prévue

A partir de l'estimation de l'exposition théorique maximale en maïs 98140 chez le consommateur européen (0.25 mg / kg de poids corporel / jour pour un adulte de 60 kg), l'estimation de l'exposition théorique maximale aux protéines GAT4621 et ZM-HRA a été calculée. Elle est équivalente respectivement à 1,9 et à 0,08 µg/ kg de poids corporel par jour.

Un calcul similaire relatif à l'exposition aux acides aminés N-acétylés aurait pu être effectué et inclus dans le dossier.

(7.8) Toxicologie

Évaluation de la sécurité des protéines GAT4621 et ZM-HRA

La sécurité de la protéine GAT4621 est basée sur les données suivantes :

¹ Il est à noter que des niveaux élevés de NAA et NAG sont détectés dans les œufs, la viande hachée de bœuf ou de poulet, généralement corrélés avec des teneurs très importantes d'acide aspartique et d'acide glutamique dans ces produits.

- la protéine GAT4621 appartient à la famille des N-acétyltransférases très répandue chez de nombreux organismes vivants ;
- la protéine GAT4621 ne présente pas de similarité de structure avec des protéines, répertoriées dans des bases de données, connues pour leurs propriétés toxiques, immunotoxiques ou leur activité biologique ou pharmacologique chez l'homme ;
- une étude de toxicité aiguë par voie orale (administration unique) a été réalisée chez la souris avec la protéine GAT4621, synthétisée par *E. coli*²; à la dose de 2000 mg/kg p.c., on n'observe aucune anomalie traduisant un effet toxique sur l'ensemble des paramètres étudiés ;
- la protéine GAT4621 est très rapidement dégradée *in vitro* dans des milieux mimant les fluides gastriques et intestinaux (en présence de pepsine et de pancréatine).

La sécurité de la protéine ZM-HRA est basée sur les données suivantes :

- la protéine ZM-HRA appartient à la famille des acétolactate synthétases très répandue chez de nombreux organismes vivants ;
- la protéine ZM-HRA ne présente pas de similarité de structure avec des protéines, répertoriées dans des bases de données, connues pour leurs propriétés toxiques, immunotoxiques ou leur activité biologique ou pharmacologique chez l'homme ;
- une étude de toxicité aiguë par voie orale (administration unique) a été réalisée chez la souris avec la protéine ZM-HRA, synthétisée par *E. coli*³; à la dose de 2000 mg/kg p.c., on n'observe aucune anomalie traduisant un effet toxique sur l'ensemble des paramètres étudiés ;
- la protéine ZM-HRA est très rapidement dégradée *in vitro* dans des milieux mimant les fluides gastriques et intestinaux (en présence de pepsine et de pancréatine).

Etant donnée l'augmentation des teneurs en acides aminés (NAA et NAG) dans les maïs 98140 par rapport aux maïs témoins, il aurait été nécessaire de fournir les données d'évaluation toxicologique de ces composés et dont certaines sont disponibles dans la littérature³.

Les acides aminés acétylés sont naturellement présents chez les plantes et les animaux. Les protéines acétylées sont aussi communément utilisées dans l'industrie alimentaire et certains acides aminés acétylés sont ajoutés aux rations alimentaires des animaux d'élevage. Plusieurs études chez le rat, l'homme et le porc montrent que les acides aminés acétylés subissent par voie métabolique une désacétylation et donc qu'ils peuvent être utilisés comme substitut des acides aminés correspondant. Mais aucune information n'est disponible en ce qui concerne la désacétylation potentielle du NAG et NAA ni sur les éventuelles conséquences d'une forte concentration en acide aspartique sur le métabolisme ou la physiologie humaine ou animale.

(7.8.4) Étude de toxicité sub-chronique

Une étude de toxicité sub-chronique de 90 jours a été réalisée chez le rat selon un protocole conforme aux lignes directrices internationales et aux Bonnes Pratiques de Laboratoires. Six lots de douze animaux par sexe ont été soumis à une alimentation contenant en moyenne 35 % de grains de maïs 98140 non-traité, ou de maïs 98140 traité aux herbicides, ou de maïs isogénique, ou de maïs issus de trois variétés commerciales conventionnelles. La composition chimique des grains et des régimes a

²

l'équivalence fonctionnelle et biochimique entre les protéines GAT4621 et GM-HRA synthétisées par *E. coli* et celles extraites de maïs 98140 a été démontrée (même poids moléculaire, même immunoréactivité, absence de glycosylation).

³

Delaney B, Amanda Shen Z, Powley CR, Gannon S, Munley SA, Maxwell C, Barnett JF Jr. 2008 Acute and repeated dose oral toxicity of N-acetyl-L-aspartic acid in Sprague-Dawley rats. Food and Chem. Tox. 46, 2023-2034.

été déterminée et leur analyse ne révèle pas de différence significative. Les teneurs en protéines recombinantes dans les régimes sont en moyenne respectivement de 2,2 µg/g et de 0.07 µg/g pour GAT4621 et ZM-HRA.

L'analyse statistique (ANOVA) des données de cette étude met en évidence des différences significatives entre les rats témoins et ceux recevant l'aliment à base de maïs transgénique : le niveau de phosphatase alcaline (ALKP) est plus élevé chez les mâles et les femelles nourris avec le maïs 98140. Concernant les mâles, la valeur moyenne obtenue entre dans la gamme des variations observées dans le groupe de mâles du groupe témoin. Concernant les femelles, le pétitionnaire indique que la valeur moyenne entre dans la gamme des valeurs des données historiques de la souche de rat utilisée. Cependant, ces données historiques ne sont pas fournies dans le dossier technique.

Les autres paramètres observés (poids, consommation, observations cliniques, évaluation ophtalmologique, comportement, pathologie clinique macro et microscopie des organes en fin d'expérience) dans l'étude ne sont pas significativement différents entre les groupes.

(7.9) Allergénicité

Au regard des éléments suivants :

- les protéines GAT4621 et ZM-HRA proviennent d'organismes qui ne sont pas connus pour être allergènes et appartiennent à des familles d'enzymes très largement répandues dans l'environnement ;
- la recherche d'identité de séquence des acides aminés des protéines GAT4621 et ZM-HRA (comparaison de séquences de 80 acides aminés et recherche de 8 acides aminés contigus) avec des séquences de protéines connues pour être des allergènes n'ayant pas mis en évidence de telles identités ;
- les protéines GAT4621 et ZM-HRA ne sont pas glycosylées ;
- les protéines GAT4621 et ZM-HRA sont hydrolysées rapidement en milieux gastriques simulés et sont thermosensibles ;
- les grains de maïs 98140 présentent des teneurs très faibles en protéines GAT4621 et ZM-HRA,

l'existence d'un potentiel allergénique de ces protéines ne peut pas être suspectée.

Il convient toutefois de noter que ces données ne suffisent pas, pour autant, à 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.

(7.10) *Evaluation nutritionnelle*

Une étude d'alimentarité a été réalisée chez le poulet (10 poulets mâles et femelles, 12 répétitions par traitement, 5 traitements) nourris pendant 42 jours avec trois régimes, un régime de "démarrage", un régime de "croissance" et un régime de " finition" contenant respectivement 58,5%, 64% et 71,5 % de grain de maïs génétiquement modifié 98140 ou de maïs témoin isogénique ou de trois variétés de maïs commerciaux non transgéniques. Dans cette étude, la valeur nutritionnelle du grain de maïs 98140 a été comparée au grain de maïs témoin ainsi qu'aux 3 variétés de maïs commerciales.

L'équivalence de composition chimique entre les grains des maïs 98140 et des maïs témoins et contrôles a été établie. La détection de mycotoxines n'est positive que pour les fumonisines B1 et B2. Les teneurs mesurées sont faibles et comparables pour tous les grains de maïs utilisés.

La composition chimique des 3 régimes alimentaires (démarrage, croissance et finition) est fournie pour chaque lot de maïs utilisé. Les régimes sont identiques entre les groupes et montrent une formulation en accord avec les recommandations internationales. Les mycotoxines ne sont pas détectables dans les régimes alimentaires.

Les concentrations des protéines GAT 4621 et ZM-HRA ont été déterminées dans les grains de maïs et dans les régimes. Les deux protéines ne sont détectées que dans les grains de maïs 98140 (7,4 et 0.11µg/g de grains, respectivement). De même que l'on retrouve de fortes teneurs en certains acides aminés acétylés dans les rations.

Les résultats, après analyse statistique (ANOVA), montrent que :

- aucune différence due aux traitements n'est observée entre les animaux nourris avec le maïs 98140 traité ou non traité et le maïs témoin en ce qui concerne les performances pondérales, la consommation d'aliment, l'efficacité alimentaire et le taux de survie des oiseaux ;
- aucune différence n'est observée, à l'issue de l'expérience, en ce qui concerne les caractéristiques de la carcasse (rendement à l'abattage) ;

Sur la base de l'analyse de ces résultats, on peut conclure à une équivalence nutritionnelle entre les maïs 98140 et leurs témoins non génétiquement modifiés ; les teneurs supérieures en acides aminés NAG et NAA n'altèrent donc pas l'efficacité nutritionnelle de maïs 98140.

Conclusion de l'Agence Française de sécurité sanitaire des aliments

L'analyse de la composition chimique ne permet pas de conclure à une équivalence en substance entre les maïs portant l'événement 98140 et leurs témoins, compte tenu d'une augmentation significative de la teneur en acides aminés acétylés due à l'activité acétyltransférase de la protéine GAT4621 codée par le transgène.

Une étude de toxicité sub-chronique de 90 jours chez le rat ne met pas en évidence de différences significatives entre les groupes en dehors de l'augmentation de la phosphatase alcaline chez les animaux recevant une alimentation à base de maïs transgénique. Le pétitionnaire devrait fournir des informations complémentaires pour expliquer ce fait, et fournir les données historiques auxquelles il se réfère. De plus, l'étude aurait dû comporter le calcul des taux d'exposition des animaux nourris avec un aliment à base de maïs 98140, vis à vis des protéines GAT4621 et ZM-HRA, des NAA et NAG, ainsi que les NOAELs⁴ pouvant être déduites de ces données. Les marges de sécurité et d'exposition pour chacun de ces produits auraient aussi dû être calculées .

Il aurait été par ailleurs nécessaire de disposer :

- des données de sécurité, relative à la présence des acides aminés acétylés dont la teneur est modifiée dans les maïs 98140 ;
- de l'évaluation des effets éventuels chez l'homme des acides aminés acétylés (dont la teneur est modifiée dans les maïs 98140) via la consommation de produits dérivés des maïs 98140 en comparaison avec la consommation d'autres produits alimentaires contenant des teneurs élevées de ces mêmes composés.

En l'absence de ces informations, l'Agence Française de sécurité sanitaire des aliments ne peut se prononcer sur la sécurité sanitaire de maïs portant l'événement de transformation 98140.

Nous rappelons, par ailleurs, que l'utilisation du glyphosate sur ces maïs devra être évaluée par les instances européennes compétentes avant l'autorisation de mise sur le marché des maïs 98140.

Mots clés : OGM, maïs 98140, tolérance au glyphosate, tolérance aux herbicides inhibant l'acétolactate synthétase.

**La Directrice Générale
Pascale BRIAND**

⁴ NOAEL non observable adverse effect level = dose sans effet néfaste observé