

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 3 mai 2022

## **AVIS**

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

**relatif à l'évaluation de données toxicologiques concernant la demande d'autorisation de mise sur le marché, au titre du Règlement (CE) n°1829/2003, du maïs génétiquement modifié DP4114xMON810xMIR604xNK603 développé pour être tolérant à des herbicides (glyphosate et glufosinate-ammonium) et résistant à certains insectes (lépidoptères et coléoptères), pour l'importation, la transformation ainsi que pour son utilisation en alimentation humaine et animale (dossier n° EFSA-GMO-NL-2018-150)**

---

*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 à 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 publiés sur son site internet.*

---

L'Anses a été saisie le 16 mars 2022 par la Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DGCCRF) pour la réalisation de l'expertise suivante : Demande d'avis relatif à l'évaluation de données toxicologiques concernant la demande de mise sur le marché du maïs génétiquement modifié DP4114xMON810xMIR604xNK603, au titre du Règlement (CE) n°1829/2003, développé pour être tolérant à certains herbicides (glyphosate et glufosinate-ammonium) et résistant à certains insectes (lépidoptères et coléoptères), pour l'importation, la transformation ainsi que pour son utilisation en alimentation humaine et animale (dossier n° EFSA-GMO-NL-2018-150).

#### **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 issus de plantes génétiquement modifiées et de rendre un avis à la Commission

européenne. L'EFSA offre la possibilité aux Etats membres de faire connaître leurs observations sur les dossiers initiaux de demande d'autorisation de mise sur le marché des OGM.

Concernant le maïs génétiquement modifié DP4114xMON810xMIR604xNK603 (dossier n° EFSA-GMO-NL-2018-150), la DGCCRF n'avait pas saisi l'Anses sur le dossier initial en 2018. De son côté, la Direction générale de l'Alimentation (DGAI) avait saisi le Haut Conseil des Biotechnologies (HCB) pour réaliser l'évaluation des risques de dissémination dans l'environnement de ce maïs génétiquement modifié. Le HCB avait rendu son avis le 24 octobre 2018.

Depuis, des données complémentaires ont été apportées par le pétitionnaire à la demande de l'EFSA. Cette dernière a rendu son avis le 26 janvier 2022.

Dans la perspective du vote des Etats membres sur ce dossier au Comité permanent des végétaux, des animaux, des denrées alimentaires et des aliments pour animaux (CPVADAAA), section OGM, la DGCCRF a saisi l'Anses afin qu'elle procède à l'évaluation de certaines données toxicologiques du dossier. Les autres informations présentes dans le dossier n° EFSA-GMO-NL-2018-150 n'ont pas fait l'objet d'une expertise par l'Anses.

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

## 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 réalisée par le Groupe de Travail (GT) « Biotechnologie », réuni le 21 avril 2022 sur la base de rapports initiaux rédigés par quatre 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 éléments complémentaires jugés nécessaires par les experts du GT « Biotechnologie ».

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/>.

## 3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU GT

Les sections, telles que définies dans le formulaire de commentaires de l'EFSA, sont utilisées ci-dessous en renseignant uniquement les paragraphes faisant l'objet d'une évaluation.

### PARTIE I – INFORMATIONS GÉNÉRALES

Le maïs est une culture des zones tempérées à tropicales. En 2020, selon FAOStat<sup>1</sup>, les dix premiers pays producteurs étaient les Etats-Unis, la Chine, le Brésil, l'Argentine, l'Ukraine, l'Inde, le Mexique, l'Indonésie, l'Afrique du Sud et la Russie, qui représentaient environ 80 %

<sup>1</sup> <http://www.fao.org/faostat/en/#home>

de la production mondiale. Cette production était de 1 162 352 997 tonnes pour une surface cultivée de 201 983 645 hectares (dont 67 844 050 tonnes pour une surface cultivée de 9 354 760 hectares dans l'Union européenne, FAOStat). Selon l'ISAAA<sup>2</sup>, 31 % du maïs cultivé en 2019 était génétiquement modifié.

Les plantes de maïs sont récoltées entières 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. Il est pauvre en protéines et la teneur des grains en deux acides aminés essentiels, la lysine et le tryptophane, est faible. Le grain de maïs contient des substances antinutritionnelles (acide phytique, DIMBOA<sup>3</sup>, inhibiteurs de trypsine et de chymotrypsine, raffinose).

Ce dossier correspond à une première demande d'autorisation de mise sur le marché pour l'importation, la transformation et l'utilisation en alimentation humaine et animale du maïs génétiquement modifié DP4114xMON810xMIR604xNK603 et de 9 sous-combinaisons<sup>4</sup> combinant deux ou trois des événements parentaux MON810, MIR604, NK603 et DP4114. Ces maïs sont issus de croisements conventionnels entre les maïs DP4114, MON810, MIR604 et NK603. Ils possèdent les caractères apportés par ces maïs (Tableau 1).

**Tableau 1** : Caractéristiques des maïs génétiquement modifiés DP4114, MON810, MIR604 et NK603

Événement de transformation	Gène / Protéine	Caractère
DP4114	<i>cry1F</i> / CRY1F	Résistance à certains lépidoptères
	<i>cry34Ab1</i> / CRY34Ab1	Résistance à certains coléoptères
	<i>cry35Ab1</i> / CRY35Ab1	Résistance à certains coléoptères
	<i>pat</i> / PAT	Tolérance au glufosinate-ammonium
MON810	<i>cry1Ab</i> / CRY1Ab	Résistance à certains lépidoptères
MIR604	<i>mcry3A</i> / mCRY3A	Résistance à certains coléoptères
	<i>pmi</i> / PMI	Marqueur de sélection (pas de rôle dans la PGM)
NK603	<i>cp4 epsps</i> / CP4 EPSPS	Tolérance au glyphosate
	<i>cp4 epsps l214p</i> / CP4 EPSPS L214P*	
* : la protéine CP4 EPSPS L214 P présente une substitution d'une leucine par une proline à la position 214.		

Dans la mesure où aucune donnée n'est disponible pour les neuf sous-combinaisons qui sont incluses dans la demande d'autorisation, l'expertise de l'Anses ne couvre pas ces dernières.

<sup>2</sup> International service for the acquisition of agri-biotech applications

<sup>3</sup> 2,4-dihydroxy-7-methoxy-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-one

<sup>4</sup> Une 10<sup>ème</sup> sous-combinaison correspondant au maïs MON810 x NK603 a déjà fait l'objet d'une décision d'autorisation de mise sur le marché au titre du Règlement n° 1829/2003/CE [Commission Decision of 24 October 2007 authorising the placing on the market of products containing, consisting of, or produced from genetically modified maize NK603 x MON810 pursuant to Regulation (EC) No 1829/2003 of the European Parliament and of the Council. (2007/701/CE)]

La demande d'autorisation ne concerne pas la mise en culture. Il convient de rappeler que si ce maïs venait à être importé, il devrait satisfaire à la réglementation européenne en vigueur relative aux limites maximales de résidus de produits phytopharmaceutiques sur ce type de plantes.

Ce dossier concerne un maïs contenant un empilement d'évènements de transformation génétique, c'est-à-dire la combinaison de plusieurs évènements dans une même plante, obtenue par croisements classiques de plantes génétiquement modifiées contenant un (ou plusieurs) évènement(s) de transformation. Dans le cadre du Règlement d'exécution (UE) n° 503/2013, le pétitionnaire est tenu de fournir une évaluation des risques présentés par chaque évènement de transformation simple ou faire référence aux demandes déjà effectuées. Les évènements DP4114, MON810, MIR604 et NK603, correspondants aux maïs parentaux du maïs empilé DP4114xMON810xMIR604xNK693, ont déjà été évalués par l'EFSA ainsi que par l'Afssa<sup>5</sup> ou l'Anses, et le HCB (Tableau 2).

**Tableau 2 :** Evaluations françaises et européennes des maïs parentaux du maïs empilé DP4114xMON810xMIR604xNK603

Evènement de transformation	Dossier EFSA	Référence de l'avis Afssa / Anses et n° de saisine	Référence de l'avis HCB
<b>(DP)4114</b>	EFSA-GMO-NL-2014-123 (Règlement (CE) n° 1829/2003)	Anses (2015) – Saisine n° 2015-SA-0072	HCB-2018.06.27 Avis du 27 juin 2018
<b>MON810</b>	EFSA-GMO-RX-MON810 (Règlement (CE) n° 1829/2003)	Afssa (2008) – Saisine n° 2008-SA-0043 Afssa (2009) – Saisine n° 2009-SA-0257	HCB-2009.12.22 Avis du 22 décembre 2009
<b>MIR604</b>	EFSA-GMO-UK-2005-11 (Règlement (CE) n° 1829/2003)	Afssa (2005) – Saisine n° 2005-SA-0307	
	EFSA-GMO-UK-2010-83 (Règlement (CE) n° 1829/2003)		HCB-2011.04.13 Avis du 13 avril 2011
	EFSA-GMO-RX-013 (Règlement (CE) n° 1829/2003)		HCB-2019.02.06 Avis du 30 janvier 2019
<b>NK603</b>	EFSA-Q-2003-002/003 (Règlement (CE) n° 258/97)	Afssa (2003) – Saisine n° 2003-SA-0027	
	EFSA-GMO-NL-2005-22 (Règlement (CE) n°1829/2003)		HCB-2010.02.05-1 Avis du 12 octobre 2009

Concernant les quatre maïs parentaux du maïs empilé DP4114xMON810xMIR604xNK603, l'Afssa/Anses a conclu que la consommation de ces maïs et de leurs dérivés présentait le

<sup>5</sup> Depuis le 1<sup>er</sup> juillet 2010, l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) et l'Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail (Afsset) ont fusionné pour devenir l'Agence nationale chargée de la sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses).

même niveau de sécurité sanitaire pour l'Homme et l'animal que la consommation de maïs non génétiquement modifiés et de leurs dérivés.

Les quatre maïs parentaux ont également fait l'objet d'avis favorables de l'EFSA.

## **PARTIE II – INFORMATIONS SCIENTIFIQUES**

Pour cette saisine, l'expertise du GT « Biotechnologie » a porté sur l'évaluation des données toxicologiques concernant le maïs génétiquement modifié DP4114xMON810xMIR604x NK603 ainsi que le maïs portant l'évènement parental MIR604 pour lequel des données complémentaires sont présentées :

- Le dossier initial contient une étude de toxicité subchronique orale pendant 90 jours chez le rat, avec un régime contenant des grains de maïs GM DP4114xMON810xMIR604xNK603.
- Les données complémentaires à ce dossier font référence à de nouvelles données toxicologiques sur le maïs portant l'évènement parental MIR604<sup>6</sup>. Ces données toxicologiques complémentaires se rapportent à deux études de toxicité subchronique orale pendant 90 jours chez le rat avec un régime contenant des grains de maïs GM MIR604 : une première étude de toxicité datant de 2003-2004 et ayant déjà fait l'objet d'une évaluation par l'Afssa en 2005 (Tableau 2) et une seconde étude de toxicité datant de 2020-2021.

Les maïs GM portant les trois autres évènements parentaux DP4114, MON810 et NK603 n'ont pas fait l'objet de nouvelles expertises dans le cadre de l'expertise du GT « Biotechnologie ».

### **A – Sécurité toxicologique du maïs génétiquement modifié portant l'évènement MIR604**

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

##### Première étude de toxicité subchronique sur le maïs génétiquement modifié portant l'évènement MIR604 (2003-2004) :

Une première étude de toxicité subchronique pendant 90 jours chez le rongeur a été menée en 2003-2004 selon un protocole s'appuyant sur la ligne directrice OCDE 408 (1998) et en conformité avec les Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL). Les données brutes sous format électronique et le programme de calcul sont fournis.

Quatre groupes de 12 rats mâles et 12 rats femelles, souche Alpk:AP<sub>r</sub>SD ont été nourris avec des régimes alimentaires contenant :

- 10 % (p/p) de grains moulus de maïs GM MIR604,
- 41,5 % (p/p) de grains moulus de maïs GM MIR604,
- 10 % (p/p) de grains moulus de maïs de la variété témoin non GM,
- 41,5 % (p/p) de grains moulus de maïs de la variété témoin non GM.

Les informations sur la variété témoin ne permettent pas de vérifier qu'il s'agit du témoin quasi-isogénique. Les analyses de composition 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.

---

<sup>6</sup> Les données complémentaires au dossier n° EFSA-GMO-NL-2018-150 permettent l'accès à des données toxicologiques sur le maïs GM MIR604, présentes dans les compléments au dossier relatif à la demande d'autorisation du maïs GM Bt11xMIR162xMIR604xMON89034x5307xGA21 (dossier n° EFSA-GMO-DE-2018-149).

Cette étude de toxicité subchronique chez le rat a mis en évidence une augmentation significative du taux de cholestérol plasmatique chez des rats mâles consommant le régime contenant 41,5 % de grains de maïs GM MIR604 en comparaison de celui chez des rats mâles consommant le régime témoin correspondant. Cet effet semble être imputable au maïs GM MIR604.

Pour plusieurs rats (7/96), l'absence des données individuelles de plusieurs paramètres hématologiques défavorise l'analyse de l'étude.

Une diminution significative de la consommation alimentaire est également mise en évidence chez les rats mâles consommant les régimes contenant 10 % et 41,5 % de grains de maïs GM MIR604 par rapport aux groupes témoins consommant les mêmes régimes avec des grains de maïs non GM. Cette observation est également relevée chez les rats femelles consommant les régimes contenant 10 % et 41,5 % de grains de maïs GM MIR604 au cours des deux premières semaines de l'étude. Ces variations ne sont toutefois pas corrélées avec d'autres paramètres de l'étude. Une diminution du poids corporel des rats femelles consommant le régime contenant 41,5 % de grains de maïs GM MIR604 par rapport au groupe témoin consommant le régime contenant 41,5 % de grains de maïs non GM est mise en évidence mais n'est pas retrouvée chez les rats mâles. Les variations se situent dans la gamme de variation des données historiques pour le poids des rats mâles qui sont les seules données historiques individuelles présentées.

Les données historiques du centre investigateur pour l'ensemble des paramètres mesurés sont nécessaires pour pouvoir finaliser l'expertise. Ces données doivent provenir d'études réalisées sur plusieurs années dont les années de l'étude (2003-2004) et dans le même centre investigateur.

Cette étude de toxicité réalisée en 2003-2004 met en œuvre un nombre d'animaux (12 animaux/sexe/groupe) insuffisant pour répondre aux recommandations de l'Anses (2011) et de l'EFSA (2010). En effet, les valeurs de puissance atteignent des niveaux acceptables (supérieures à 80 %) à partir de 20 animaux par groupe et par sexe (Anses, 2011). Une nouvelle analyse statistique des données individuelles a été effectuée par le pétitionnaire en 2020. Aucune étude de puissance n'est présentée dans cette nouvelle analyse, et ceci ne répond pas aux requis du Règlement d'exécution (UE) n°503/2013.

Considérant l'absence des données historiques issues du centre investigateur pour plusieurs des paramètres mesurés, l'absence de toute analyse de la puissance statistique dans les rapports initiaux et amendés relatifs à cette étude de toxicité, et enfin la faiblesse des effectifs mis en œuvre dans cette étude de toxicité ne permettant pas d'avoir une puissance statistique suffisante, le GT « Biotechnologie » n'est pas en mesure de se prononcer sur la sécurité du maïs GM MIR604 sur la base de cette étude de toxicité orale subchronique pendant 90 jours.

#### Seconde étude de toxicité subchronique sur le maïs génétiquement modifié portant l'évènement MIR604 (2020-2021) :

Une seconde étude de toxicité subchronique pendant 90 jours chez le rongeur a été menée en 2020-2021 selon un protocole s'appuyant sur la ligne directrice OCDE 408 (2018) et en conformité avec les Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL). Les données brutes sous format électronique et le programme de calcul sont fournis.

Deux groupes de 16 rats mâles et 16 rats femelles, souche Han Wistar ont été nourris avec des régimes alimentaires contenant :

- 50 % (p/p) de grains moulus de maïs GM MIR604,
- 50 % (p/p) de grains moulus de maïs de la variété témoin non GM.

L'évènement MIR604 et la variété témoin sont dans le même fonds génétique NP2391/NP2222.

Les analyses de composition 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 présentées.

Cette seconde étude de toxicité subchronique conduite avec l'aliment complet chez le rat n'a pas mis en évidence d'effets toxiques imputables au maïs GM MIR604, dans les conditions de l'étude, ni de modifications macroscopiques ou histologiques imputables au maïs GM MIR604 qui soient biologiquement significatifs. Comme indiqué dans la ligne directrice OCDE 408 (2018), l'intégralité des données historiques du centre investigateur doivent toutefois être fournies pour pouvoir finaliser l'expertise.

Une diminution statistiquement significative de la consommation alimentaire n'a été mise en évidence que ponctuellement en semaine 2 et en semaine 12 de l'étude, chez les rats mâles et femelles consommant le régime contenant 50 % de grains de maïs GM MIR604 par rapport aux rats nourris avec le régime témoin. En l'absence de résultats observés à tout autre moment de l'étude et en l'absence d'effets sur le poids corporel, ces différences ont été considérées comme non significatives d'un point de vue toxicologique.

Par ailleurs, contrairement aux résultats mis en évidence sur une augmentation significative du taux de cholestérol plasmatique chez les rats mâles nourris avec les grains de maïs GM MIR604 dans la première étude de toxicité, cette seconde étude montre à l'inverse une diminution statistiquement significative du cholestérol plasmatique chez les rats mâles et femelles, par rapport aux rats nourris avec le régime témoin. De plus, ces variations se situent dans la gamme de variation des données historiques.

Cette étude de toxicité réalisée en 2020-2021 met en œuvre un nombre d'animaux (16 animaux/sexe/groupe) insuffisant pour répondre aux recommandations de l'Anses (2011) concernant les valeurs de puissance. Par ailleurs, aucune étude de puissance n'est présentée dans cette analyse, ce qui ne répond pas aux requis du Règlement d'exécution (UE) n° 503/2013. L'analyse statistique a été réalisée en considérant la cage (deux rats/cage) comme unité expérimentale.

Considérant l'absence des données historiques issues du centre investigateur pour plusieurs des paramètres mesurés, l'absence de toute analyse de la puissance statistique dans le rapport relatif à cette étude de toxicité, et enfin la faiblesse des effectifs mis en œuvre dans cette étude de toxicité ne permettant pas d'avoir une puissance statistique suffisante, le GT « Biotechnologie » n'est pas en mesure de se prononcer sur la sécurité du maïs GM MIR604 sur la base de cette étude de toxicité orale subchronique pendant 90 jours.

#### **II.1.4.5. Conclusions de l'évaluation toxicologique du maïs génétiquement modifié MIR604**

Considérant, pour les deux études de toxicité orale subchronique pendant 90 jours évaluées, l'absence des données historiques issues du centre investigateur pour plusieurs des paramètres mesurés, l'absence de toute analyse de la puissance statistique dans les rapports relatifs à ces études, et enfin la faiblesse des effectifs pris en compte pour ces études de toxicité ne permettant pas d'avoir une puissance statistique suffisante, **le GT « Biotechnologie » n'est pas en mesure de se prononcer sur la sécurité sanitaire pour l'Homme et l'animal lié à la consommation du maïs génétiquement modifié MIR604.**

## **B- Sécurité toxicologique du maïs génétiquement modifié DP4114xMON810xMIR604xNK603**

### **II.1.4.1. Analyse des protéines nouvellement exprimées**

Le maïs GM DP4114xMON810xMIR604xNK603 exprime les protéines CRY1F, CRY34Ab1, CRY35Ab1, PAT, CRY1Ab, mCRY3A, PMI, CP4 EPSPS et CP4EPSPS L214P (Tableau 1). L'EFSA a conclu à plusieurs reprises à l'innocuité de ces protéines dans ses avis sur les dossiers de demandes d'autorisation des maïs génétiquement modifiés porteurs des événements parentaux (Tableau 2).

En réponse à une demande de l'EFSA, le pétitionnaire présente une argumentation sur les interactions potentielles entre ces protéines nouvellement exprimées dans un complément d'information.

Les protéines PAT et CP4 EPSPS (L214P), qui confèrent une tolérance à des herbicides (glyphosate et glufosinate-ammonium) au maïs GM DP4114xMON810xMIR604xNK603, ont chacune des spécificités de substrats différents et catalysent des réactions enzymatiques distinctes. La protéine PAT est une acétyltransférase, hautement spécifique de l'herbicide glufosinate-ammonium alors que la protéine CP4 EPSPS est une phosphate synthase hautement spécifique des substrats shikimate-3-phosphate et phosphoenolpyruvate. Sur la base de ces spécificités de substrats et des modes d'activité enzymatique spécifiques de ces deux protéines, le pétitionnaire indique qu'aucune interaction n'est à attendre entre ces protéines. La protéine PMI est également une enzyme à haute spécificité de substrat (mannose-6-phosphate).

Les protéines CRY1F, CRY34Ab1, CRY35Ab1, CRY1Ab, mCRY3A sont des protéines insecticides qui se lient à des récepteurs de surface cellulaire dans l'intestin de certains insectes cibles, entraînant la formation de canaux ou de pores membranaires et provoquant la mort de ces insectes. Les récepteurs ciblés par ces différentes protéines sont bien distincts. Le tractus gastro-intestinal des mammifères n'exprime pas de récepteur avec une haute affinité spécifique pour les protéines CRY. Sur la base de l'ensemble de ces arguments, le pétitionnaire indique qu'aucune interaction n'est à attendre entre les différentes protéines CRY.

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

Une étude de toxicité subchronique pendant 90 jours chez le rongeur a été menée en 2013 selon un protocole s'appuyant sur la ligne directrice OCDE 408 (1998) et en conformité avec les Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL). Les données brutes sous format électronique et le programme de calcul ne sont pas fournis.

Huit groupes de 16 rats mâles et 16 rats femelles, souche Sprague-Dawley (CrI :CD) ont été nourris avec des régimes alimentaires contenant :

- 40 % (p/p) de grains moulus de maïs GM DP4114xMON810xMIR604xNK603, traité avec les herbicides d'intérêt,
- 20 % (p/p) de grains moulus de maïs GM DP4114xMON810xMIR604xNK603, traité avec les herbicides d'intérêt auquel s'ajoutent 20 % de maïs quasi-isogénique non génétiquement modifié,
- 40 % (p/p) de grains moulus de maïs GM DP4114xMON810xMIR604xNK603, non traité avec les herbicides d'intérêt,

- 20 % (p/p) de grains moulus de maïs GM DP4114xMON810xMIR604xNK603, non traité avec les herbicides d'intérêt auquel s'ajoutent 20 % de maïs quasi-isogénique non GM,
- 40 % (p/p) de grains moulus de maïs de la variété quasi-isogénique non GM,
- 40 % (p/p) de grains moulus de 3 variétés commerciales de maïs non GM, 38A56, 35K02 et P0902.

Le maïs GM DP4114xMON810xMIR604xNK603 utilisé dans cette étude a été soit non traité, soit traité avec du glyphosate et du glufosinate-ammonium. Le pétitionnaire fournit le rapport d'étude comportant les données sur la culture ayant permis de produire les grains mis en œuvre pour la production des aliments destinés aux rats.

Les analyses de composition 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 présentées. Les données historiques proviennent d'études de toxicité réalisées entre 2001 et 2011 ce qui n'inclut pas l'année de l'étude de toxicité sur le maïs GM DP4114xMON810xMIR604xNK603 sauf pour les données historiques des paramètres comportementaux (2012-2013). L'absence d'information sur la souche de rat mise en œuvre dans ces études ne permet pas de vérifier qu'elle soit identique à celle utilisée pour l'étude de toxicité sur ce maïs.

Chez les rats femelles, cette étude de toxicité subchronique conduite avec l'aliment complet ne met pas en évidence d'effets toxiques imputables au maïs GM DP4114xMON810xMIR604xNK603, dans les conditions de l'étude, ni de modifications macroscopiques ou histologiques.

Chez les rats mâles, elle met en évidence :

- une augmentation significative du volume urinaire moyen dans le groupe des rats mâles consommant le régime contenant 20 % (p/p) de grains moulus de maïs GM DP4114xMON810xMIR604xNK603, traité avec les herbicides d'intérêt,
- une diminution significative de la gravité spécifique de l'urine moyenne dans le groupe des rats mâles consommant le régime contenant 40 % (p/p) de grains moulus de maïs GM DP4114xMON810xMIR604xNK603, traité avec les herbicides d'intérêt. Un rat mâle présente également des marqueurs rénaux élevés (urée sérique, créatine sérique, potassium sérique et urine trouble) ainsi qu'une dilatation bilatérale des reins cohérente avec une hydronéphrose, et une décoloration cohérente avec une pyélonéphrite bilatérale modérée. Une toxicité rénale est donc mise en évidence chez ce rat. L'absence de données historiques précises d'anatomopathologie, de biologie clinique et le manque de puissance statistique de l'étude conduisent le GT « Biotechnologie » à s'interroger sur l'imputabilité de cet effet.

Le pétitionnaire présente un calcul de puissance réalisé lors d'un séminaire du Groupe de travail EuropaBio (2012). Pour justifier le nombre d'animaux mis en œuvre dans l'étude de toxicité subchronique sur le maïs GM DP4114xMON810xMIR604xNK603, ce calcul de puissance n'est pas considéré adapté par le GT « Biotechnologie » pour plusieurs raisons :

- les tailles d'effets cible ne sont pas appropriées (par exemple 200 % pour le cholestérol, 100 % pour la phosphatase alcaline ou 50 % pour la créatinine). Pour information, l'US EPA (2002) indique que de manière générale, les tailles d'effets doivent être comprises entre 10 et 25 %,
- des données de cinq études de toxicité sont utilisées pour calculer des coefficients de variation pour les deux sexes de rats mais l'absence d'informations sur ces cinq études ne permet pas d'établir si elles correspondent à des données historiques pour l'étude

- de toxicité subchronique sur le maïs GM DP4114xMON810xMIR604xNK603 (même souche de rats, même centre investigateur, synchronisme des études),
- le calcul de puissance porte uniquement sur neuf paramètres.

Dans son analyse des données de l'étude de toxicité subchronique sur le maïs GM DP4114xMON810xMIR604xNK603, le pétitionnaire utilise une correction pour tests multiples pour contrôler le FDR (false discovery rate) 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 indiquer si la correction pour tests multiples a été appliquée pour contrôler le FDR.

Les effectifs pris en compte pour ces études de toxicité (16 animaux/sexe/groupe) sont insuffisants pour répondre aux recommandations de l'Anses (2011) concernant les valeurs de puissance.

Enfin, le GT « Biotechnologie » considère que le calcul de puissance présenté par le pétitionnaire n'est pas valide pour cette expertise car non spécifique de l'étude de toxicité subchronique sur le maïs GM DP4114xMON810xMIR604xNK603. Il devrait être réalisé en utilisant les données d'études réalisées dans le même centre investigateur avec la même souche de rats et sur la même période que l'étude sur le maïs GM DP4114xMON810xMIR604xNK603. De plus, le calcul devrait être réalisé pour l'ensemble des paramètres biologiques et en tenant compte de la méthode de correction pour tests multiples si utilisée.

#### **II.1.4.5. Conclusions de l'évaluation toxicologique du maïs génétiquement modifié DP4114xMON810xMIR604xNK603**

Considérant l'absence d'analyse de la puissance statistique spécifique de cette étude de toxicité, la faiblesse des effectifs mis en œuvre ne permettant pas d'avoir une puissance statistique suffisante et enfin, l'absence de données historiques précises du centre investigateur ne permettant pas l'interprétation des résultats observés de toxicité rénale chez un rat mâle, **le GT « Biotechnologie » n'est pas en mesure de se prononcer sur la sécurité sanitaire pour l'Homme et l'animal liée à la consommation du maïs génétiquement modifié DP4114xMON810xMIR604xNK603 sur la base de cette étude de toxicité orale subchronique pendant 90 jours.**

#### **CONCLUSIONS DU GT « BIOTECHNOLOGIE »**

Le champ d'expertise confié au GT « Biotechnologie » dans le cadre de ce dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché du maïs génétiquement modifié DP4114xMON810xMIR604xNK603 se limite à l'évaluation de données toxicologiques. Il est à rappeler également que la demande ne concerne pas la mise en culture.

L'expertise du GT « Biotechnologie » a porté sur des données toxicologiques concernant le maïs génétiquement modifié DP4114xMON810xMIR604xNK603 ainsi que le maïs portant l'évènement parental MIR604. Les autres informations fournies par le pétitionnaire n'ont pas fait l'objet d'une expertise par l'Anses. De plus, dans la mesure où aucune donnée n'est disponible pour les neuf sous-combinaisons (est exclue la sous-combinaison MON810xNK603 déjà autorisée sur le marché au titre du Règlement n°1829/2003/CE) combinant deux ou trois des évènements MON810, MIR604, NK603 et DP4114, l'expertise de l'Anses ne couvre pas ces dernières.

Les conclusions du GT « Biotechnologie » sur les données toxicologiques analysées du dossier sont les suivantes :

- **Sur le maïs génétiquement modifié portant l'évènement parental MIR604**, considérant que pour les deux études de toxicité orale subchronique menées pendant 90 jours chez le rat et évaluées :
  - o les données historiques du centre investigateur ne sont pas incluses par le pétitionnaire pour plusieurs des paramètres mesurés,
  - o aucune analyse de la puissance statistique n'est présentée,
  - o les effectifs pris en compte ne permettent pas d'avoir une puissance statistique suffisante,

**Le GT « Biotechnologie » n'est pas en mesure de se prononcer sur la sécurité sanitaire pour l'Homme et l'animal liée à la consommation du maïs génétiquement modifié MIR604.**

- **Sur le maïs génétiquement modifié DP4114xMON810xMIR604xNK603**, considérant que pour l'étude de toxicité orale subchronique menée pendant 90 jours chez le rat et évaluée :
  - o les données historiques précises du centre investigateur pouvant permettre l'interprétation des résultats observés de toxicité rénale chez un rat mâle ne sont pas incluses,
  - o l'analyse de la puissance statistique présentée n'est pas adaptée,
  - o les effectifs pris en compte ne permettent pas d'avoir une puissance statistique suffisante,

**le GT « Biotechnologie » n'est pas en mesure de se prononcer sur la sécurité sanitaire pour l'Homme et l'animal liée à la consommation du maïs génétiquement modifié DP4114xMON810xMIR604xNK603.**

#### 4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) endosse les conclusions du GT « Biotechnologie » qui constate ne pas pouvoir se prononcer sur la sécurité sanitaire pour l'Homme et l'animal liée à la consommation du maïs génétiquement modifié DP4114xMON810xMIR604xNK603 compte tenu de l'absence dans le dossier de certaines données au regard des exigences du Règlement d'exécution (UE) n° 503/2013.

Dr Roger Genet

## MOTS-CLÉS

OGM, maïs DP4114xMON810xMIR604xNK603, tolérance au glyphosate, tolérance au glufosinate-ammonium, résistance à des insectes, Cry1F, Cry34Ab1, Cry35Ab1, PAT, Cry1Ab, mCry3A, PMI, CP4 EPSPS

*GMO, DP4114xMON810xMIR604xNK603 maize, glyphosate tolerance, glufosinate-ammonium tolerance, resistance to insects, Cry1F, Cry34Ab1, Cry35Ab1, PAT, Cry1Ab, mCry3A, PMI, CP4 EPSPS*

## BIBLIOGRAPHIE

Afssa. 2003. Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments du 21 février 2003 relatif au rapport d'évaluation initiale établi par les autorités néerlandaises concernant la mise sur le marché de grains et de produits dérivés de maïs de la lignée NK603 résistant au glyphosate (Roundup Ready) au titre du règlement 258/97. Saisine n°2003-SA-0027.

Afssa. 2005. Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments du 2 décembre 2005 relatif à un dossier d'autorisation de mise sur le marché d'un maïs génétiquement modifié MIR 604 résistant à des insectes, pour l'importation et l'utilisation en alimentation humaine et animale de grains et de ses produits dérivés, au titre du règlement (CE) n°1829/2003. Saisine n°2005-SA-0307.

Afssa. 2008. Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments du 30 avril 2008 relatif à une demande de renouvellement de mise sur le marché du maïs génétiquement modifié MON 810, résistant aux lépidoptères, pour l'importation, la transformation, ainsi que l'utilisation en alimentation humaine et animale de ses produits dérivés, au titre du règlement (CE) n°1829/2003. Saisine n°2008-SA-0043.

Afssa. 2009. Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments du 29 octobre 2009 relatif au dossier de renouvellement de l'autorisation de mise sur le marché des maïs MON810. Saisine n°2009-SA-0257.

Anses. 2011. Recommandations pour la mise en œuvre de l'analyse statistique des données issues des études de toxicité sub-chronique de 90 jours chez le rat dans le cadre des demandes d'autorisation de mise sur le marché d'OGM. Avis de l'Anses, rapport d'expertise collective, 95p.

Anses. 2015. Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail du 6 août 2015 relatif à une demande d'autorisation de mise sur le marché, au titre du Règlement (CE) n°1829/2003 relatif aux denrées et aux aliments pour animaux génétiquement modifiés, du maïs génétiquement modifié 4114, développé pour être résistant à certains insectes et tolérant au glufosinate-ammonium, pour l'importation, la transformation ainsi que l'utilisation en alimentation humaine et animale de cet OGM (dossier n°EFSA-GMO-NL-2014-123). Saisine n°2015-SA-0072.

CE. 2007. "Decision of 24 October 2007 authorising the placing on the market of products containing, consisting of, or produced from genetically modified maize NK603 x MON810 pursuant to Regulation (EC) No 1829/2003 of the European Parliament and of the Council (2007/701/CE)"

Décret n°2021-1905 du 30 décembre 2021 pris en application de l'ordonnance n°2021-1325 du 13 octobre 2021 réformant l'évaluation des biotechnologies et simplifiant la procédure applicable aux utilisations confinées d'organismes génétiquement modifiés présentant un risque nul ou négligeable. JORF n°0304 du 31 décembre 2021.

EFSA GMO Panel. 2003. "Opinion of the Scientific Panel on Genetically Modified Organisms on a request from the Commission related to the safety of foods and food ingredients derived from herbicide-tolerant genetically modified maize NK603, for which a request for placing on

the market was submitted under Article 4 of the Novel Food Regulation (EC) No 258/97 by Monsanto (Question No EFSA-Q-2003-002). EFSA Journal 2003 9, 1-14.

EFSA GMO Panel. 2003. "Opinion of the Scientific Panel on Genetically Modified Organisms on a request from the Commission related to the Notification (Reference CE/ES/00/01) for the placing on the market of herbicide-tolerant genetically modified maize NK603, for import and processing, under Part C of Directive 2001/18/EC from Monsanto (Question No EFSA-Q-2003-003). EFSA Journal 2003 10, 1-13.

EFSA GMO Panel. 2009. "Scientific Opinion on applications (reference EFSA-GMO-NL-2005-22, EFSA-GMO-RX-NK603) for the placing on the market of the genetically modified glyphosate tolerant maize NK603 for cultivation, food and feed uses, import and processing and for renewal of the authorization of maize NK603 as existing products, both under Regulation (EC) No 1829/2003 from Monsanto". EFSA Journal 2009 1137, 1-50.

EFSA GMO Panel. 2009. "Scientific Opinion on application (Reference EFSA-GMO-UK-2005-11) for the placing on the market of insect-resistance genetically modified maize MIR604 event, for food and feed uses, import and processing under Regulation (EC) No 1829/2003 from Syngenta Seeds S.A.S. on behalf of Syngenta Crop Protection AG" EFSA Journal 2009 1193, 1-26.

EFSA GMO Panel. 2009. "Scientific Opinion on applications (EFSA-GMO-RX-MON810) for renewal of authorization for the continued marketing of (1) existing food and food ingredients produced from genetically modified insect resistant maize MON810; (2) feed consisting of and/or containing maize MON810, including the used of seed for cultivation; and of (3) food and feed additives, and feed materials produced from maize MON810, all under Regulation (EC) No 1829/2003 from Monsanto" EFSA Journal 2009 1149, 4-85.

EFSA GMO Panel. 2010. "Statistical considerations for the safety evaluation of GMOs". The EFSA Journal 2010;8(1):1250.

EFSA GMO Panel. 2018. "Assessment of genetically modified maize 4114 for food and feed uses, under Regulation (EC) No 1829/2003 (application EFSA-GMO-NL-2014-123)" EFSA Journal 2018;16(5):5280, 25pp.

EFSA GMO Panel. 2019. "Assessment of genetically modified maize MIR604 for renewal authorisation under Regulation (EC) No 1829/2003 (application EFSA-GMO-RX-013)" EFSA Journal 2019;17(11):5846, 11 pp.

EFSA GMO Panel. 2022. "Assessment of genetically modified maize DP4114xMON810xMIR604xNK603 and subcombinations, for food and feed uses, under Regulation (EC) No 1829/2003 (application EFSA-GMO-NL-2018-150)" EFSA Journal 2022;20(3):7134, 38 pp.

EuropaBio. 2012. EuropaBio/CropLife International Workshop on the risk assessment requirements for GM food and feed with respect to toxicology and allergenicity. 24-25 October 2012, Brussels, Belgium.

HCB. Comité Scientifique. 2009. Avis du 12 octobre 2009 sur le dossier EFSA/GMO/NL/2005/22 de demande d'autorisation aux fins de mise en culture, d'importation, de transformation et d'alimentation humaine et animale, dans l'Union Européenne du maïs génétiquement modifié portant l'évènement NK603.

HCB. Comité Scientifique. 2009. Avis du 22 décembre 2009 sur les réponses de l'AESA aux questions posées par les Etats membres au sujet de la culture et de la consommation du maïs MON810, Dossier EFSA-GMO-RX-MON810.

HCB. Comité Scientifique. 2011. Avis du 13 avril 2011 en réponse à la saisine 110126-saisine HCB-dossier 2010-83 concernant le dossier EFSA-GMO-UK-2010-83 portant sur une demande d'autorisation de mise sur le marché du maïs génétiquement modifié MIR604 pour la culture.

HCB. Comité Scientifique. 2018. Avis du 24 octobre 2018 en réponse à la saisine HCB – dossier 2018-150 relatif à une évaluation du dossier EFSA 2018-150 de demande d'autorisation de mise sur le marché du maïs génétiquement modifié DP4114xMON810xMIR604xNK603.

HCB. Comité Scientifique. 2018. Avis du 27 juin 2018 en réponse à la saisine HCB – dossier 2014-123 relatif au dossier EFSA-GMO-NL-2014-123 de demande d'autorisation de mise sur le marché du maïs génétiquement modifié 4114 à des fins d'importation, de transformation et d'alimentation humaine et animale.

HCB. Comité scientifique. 2019. Avis du 30 janvier 2019 en réponse à la saisine du HCB sur le dossier EFSA-GMO-RX-013 de demande de renouvellement d'autorisation de mise sur le marché du maïs génétiquement modifié MIR604 à des fins d'importation, transformation, alimentation humaine et animale.

NF X50-110:2003 Qualité en expertise - Prescriptions générales de compétence pour une expertise. AFNOR (indice de classement X 50-110).

OCDE. 1998. "OECD Guideline for the testing of chemicals N°408. Repeated dose 90-day oral toxicity study in rodents." Organization of Economic Cooperation and Development (OECD), Paris (France).

OCDE. 2018. "OECD Guideline for the testing of chemicals N°408. Repeated dose 90-day oral toxicity study in rodents." Organization of Economic Cooperation and Development (OECD), Paris (France), 1-16

Ordonnance n°2021-1325 du 13 octobre 2021 réformant l'évaluation des biotechnologies et simplifiant la procédure applicable aux utilisations confinées d'organismes génétiquement modifiés présentant un risque nul ou négligeable. JORF n°0240 du 14 octobre 2021.

Règlement (CE) n° 258/97 du Parlement Européen et du Conseil du 27 janvier 1997 relatif aux nouveaux aliments et aux nouveaux ingrédients alimentaires. JO L 43 du 14.2.97, pp.°1-6.

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 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.

US EPA. 2002. Guidelines for Ensuring and Maximizing the Quality, Objectivity, Utility, and Integrity of Information Disseminated by the Environmental Protection Agency

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. (2022). Avis relatif à une évaluation de données toxicologiques concernant la demande d'autorisation de mise sur le marché, au titre du règlement (CE) n°1829/2003, du maïs génétiquement modifié DP4114xMON810xMIR604xNK603 développé pour être tolérant à des herbicides (glyphosate et glufosinate-ammonium) et résistant à certains insectes (lépidoptères et coléoptères), pour l'importation, la transformation ainsi que l'utilisation en alimentation humaine et animale de cet OGM (dossier n°EFSA-GMO-NL-2018-150). Maisons-Alfort : Anses, 14 p.