

Direction générale

Maisons-Alfort, le 29 avril 2016

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, au titre du Règlement (CE) n° 1829/2003 relatif aux denrées et aux aliments pour animaux génétiquement modifiés, du maïs génétiquement modifié 1507 x MIR162 x MON810 x NK603, développé pour être résistant à certains insectes et tolérant au glufosinate-ammonium et au glyphosate, pour l'importation, la transformation ainsi que l'utilisation en alimentation humaine et animale de cet OGM (dossier n° EFSA-GMO-NL-2015-127)

L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.

L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.

Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.

Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L.1313-1 du code de la santé publique).

Ses avis sont rendus publics.

L'Anses a été saisie le 11 février 2016 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 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 1507 x MIR162 x MON810 x NK603, développé pour être résistant à certains insectes et tolérant au glufosinate-ammonium et au glyphosate, pour l'importation, la transformation ainsi que l'utilisation en alimentation humaine et animale de cet OGM (dossier n° EFSA-GMO-NL-2015-127).

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

Conformément au Règlement (CE) n° 1829/2003¹, notamment aux articles 6 et 18, l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) est chargée de procéder à l'évaluation des dossiers concernant les denrées alimentaires et les aliments pour animaux issus de plantes génétiquement modifiées et de rendre un avis à la Commission européenne. L'EFSA a cependant offert la possibilité aux États membres de faire connaître leurs observations sur les dossiers initiaux. C'est dans ce cadre que la DGCCRF a sollicité l'avis de l'Anses.

Le Règlement d'exécution (UE) n° 503/2013² s'applique pour ce dossier.

¹ 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).

² 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).

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise - Prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) ».

L'expertise collective a été effectuée par le Groupe de Travail (GT) « Biotechnologie », réuni le 17 mars et le 21 avril 2016. L'évaluation du dossier se base sur les lignes directrices du Panel GMO de l'EFSA (2006a et 2011a) et sur les éléments complémentaires jugés nécessaires par les experts du GT « Biotechnologie ».

En lien avec les dispositions du Règlement d'exécution (UE) n° 503/2013², la demande d'autorisation de mise sur le marché portera à terme non seulement sur le maïs 1507 x MIR162 x MON810 x NK603 mais également sur tout ou partie des dix sous-combinaisons contenant deux ou trois des événements TC1507³, MIR162, MON810 et NK603. C'est pourquoi l'expertise a été menée sur l'ensemble de ces maïs, de manière à pouvoir transmettre à l'EFSA des commentaires et demandes d'informations complémentaires à la fois sur l'hybride 1507 x MIR162 x MON810 x NK603 et sur toutes les sous-combinaisons susceptibles d'être *in fine* visées par la demande d'autorisation.

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 rendues publiques *via* le site internet de l'Anses (www.anses.fr).

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU GROUPE DE TRAVAIL

Les sections, telles que définies dans le formulaire de commentaires de l'EFSA, sont reprises ci-dessous.

PARTIE I - INFORMATIONS GÉNÉRALES

Le maïs est une culture des zones tempérées à tropicales. Les principaux pays producteurs sont les USA, la Chine, le Brésil, l'Argentine, l'Ukraine, l'Inde, le Mexique et le Canada, qui représentent plus de 75 % de la production mondiale. En 2014, cette production était de 1.021.616.583 tonnes (dont 61.334.089 tonnes pour une surface récoltée de 9.618.499 hectares dans l'Union européenne, FAOSTAT⁴) et 30 % du maïs cultivé était génétiquement modifié (James, 2014).

Les plantes sont récoltées entières avant la maturité complète des grains pour produire du fourrage ou de l'ensilage destiné à l'alimentation animale, ou bien sous forme de grains mûrs utilisés 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 indispensables chez l'Homme, la lysine et le tryptophane, est faible.

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 1507 x MIR162 x MON810 x NK603. Il ne concerne pas sa mise en culture. Ce maïs est issu du croisement conventionnel des maïs TC1507, MIR162, MON810 et NK603. Il possède les caractères apportés par ces maïs (tableau 1).

Il convient de rappeler que si ce maïs venait à être importé, il devrait satisfaire à la réglementation relative à l'utilisation des produits phytosanitaires sur ce type de plantes.

³ Les termes "TC1507" et "1507" désignent le même événement de transformation.

⁴ <http://faostat3.fao.org/home/F>

Tableau 1 : caractéristiques des maïs TC1507, MIR162, MON810 et NK603

Evénement de transformation	Gène / Protéine	Caractère
TC1507	<i>cry1F</i> / Cry1F	Résistance à certains lépidoptères
	<i>pat</i> / PAT	Tolérance au glufosinate-ammonium
MIR162	<i>vip3Aa20</i> / Vip3Aa20	Résistance à certains lépidoptères
	<i>pmi</i> / PMI	Marqueur de sélection
MON810	<i>cry1Ab</i> / Cry1Ab	Résistance à certains lépidoptères
NK603	<i>cp4 epsps</i> / CP4 EPSPS	Tolérance au glyphosate
	<i>cp4 epsps l214p</i> / CP4 EPSPS L214P	

Les quatre maïs parentaux et les hybrides NK603 x MON810 et TC1507 x NK603 ont été évalués par l'Afssa⁵ ou l'Anses, dans le cadre d'une demande d'autorisation de mise sur le marché au titre du Règlement (CE) n° 258/97, de la Directive 2001/18/CE ou du Règlement (CE) n° 1829/2003 et/ou dans le cadre d'une demande de renouvellement de l'autorisation de mise sur le marché au titre du Règlement (CE) n° 1829/2003 (tableau 2).

Tableau 2 : évaluations françaises des maïs parentaux et de deux sous-combinaisons du maïs 1507 x MIR162 x MON810 x NK603

Evénement de transformation	Dossier	N° de saisine	Référence de l'avis
TC1507	EFSA-GMO-NL-2004-02 (Règlement (CE) n° 258/97, alimentation humaine)	2004-SA-0001	Afssa (2004a)
	C/ES/01/01 (Directive 2001/18/CE, alimentation animale)	2003-SA-0298 2004-SA-0153	Afssa (2003a) Afssa (2004c)
	C/NL/00/10 (Directive 2001/18/CE, alimentation animale)	2003-SA-0299 2004-SA-0030	Afssa (2003b) Afssa (2004b)
	EFSA-GMO-RX-001 (renouvellement, Règlement (CE) n° 1829/2003)	2015-SA-0148	Anses (2015)
MIR162	EFSA-GMO-DE-2010-82 (Règlement (CE) n° 1829/2003)	2010-SA-0212	Anses (2010)
MON810	EFSA-GMO-RX-MON810 ¹ (renouvellement, Règlement (CE) n° 1829/2003)	2008-SA-0043	Afssa (2008)
	EFSA-GMO-NL-2012-107 ² (Règlement (CE) n° 1829/2003)	2012-SA-0145	Anses (2012)
NK603	- (Règlement (CE) n° 258/97, alimentation humaine)	2003-SA-0027 2003-SA-0401	Afssa (2003c) Afssa (2004d)
	C/ES/00/01 (Directive 2001/18/CE, alimentation animale)	2003-SA-0047 2003-SA-0242	Afssa (2003d) Afssa (2004e)
NK603 x MON810	C/GB/02/M3/3 (Directive 2001/18/CE)	2004-SA-0154 2005-SA-0033 2005-SA-0224	Afssa (2004f) Afssa (2005a) Afssa (2005b)
TC1507 x NK603	EFSA-GMO-UK-2004-05 (Règlement (CE) n° 1829/2003)	2005-SA-0109	Afssa (2005c)

1 : demande de renouvellement, au titre du Règlement (CE) n° 1829/2003, de l'autorisation de mise sur le marché du maïs MON810, qui avait précédemment été évalué par la Commission du génie biomoléculaire (CGB) et le Scientific Committee on Plants (SCP).

2 : demande d'autorisation de mise sur le marché, au titre du Règlement (CE) n° 1829/2003, du pollen de maïs génétiquement modifié MON810.

⁵ Depuis le 1^{er} 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).

L'Agence a conclu que la consommation de ces maïs et de leurs dérivés présente le 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 et les hybrides NK603 x MON810 et TC1507 x NK603 ont fait l'objet d'avis favorables du Panel GMO de l'EFSA et bénéficient d'une autorisation de mise sur le marché au titre du Règlement (CE) n° 1829/2003 (tableau 3).

Tableau 3 : évaluations européennes et autorisations de mise sur le marché des maïs parentaux et de deux sous-combinaisons du maïs 1507 x MIR162 x MON810 x NK603

Événement de transformation	Référence de l'avis du Panel GMO de l'EFSA	Décision d'autorisation de mise sur le marché
TC1507	EFSA GMO Panel (2004) EFSA GMO Panel (2005a) EFSA GMO Panel (2005b) EFSA GMO Panel (2008) EFSA GMO Panel (2009a) EFSA GMO Panel (2011b) EFSA GMO Panel (2012a) EFSA GMO Panel (2012b)	2005/772/CE du 03/11/2005, au titre de la Directive 2001/18/CE (JO L 291 du 5.11.2005, pp. 42-44) 2006/197/CE du 03/03/2006, au titre du Règlement (CE) n° 1829/2003 (JO L 70 du 9.3.2006, pp. 82-86) 2011/365/UE du 17/06/2011, renouvellement au titre du Règlement (CE) n° 1829/2003 (JO L 163 du 23.6.2011, pp. 52-54)
MIR162	EFSA GMO Panel (2012c)	2012/651/UE du 18/10/2012, au titre du Règlement (CE) n° 1829/2003 (JO L 290 du 20.10.2012, pp. 14-17)
MON810	EFSA GMO Panel (2009b) EFSA GMO Panel (2012d) EFSA GMO Panel (2012e) ¹	98/294/CE du 22/04/1998, au titre de la Directive 90/220/CEE (JO L 131 du 5.5.1998, pp. 32-33) Notifié à la Commission en tant que "produit existant" au sens du Règlement (CE) n° 1829/2003 le 11/07/2004 et inscrit au registre des denrées alimentaires et aliments pour animaux génétiquement modifiés ² le 18/04/2005 2013/649/UE ¹ du 06/11/2013, au titre du Règlement (CE) n° 1829/2003 (JO L 302 du 13.11.2013, pp. 44-46)
NK603	EFSA GMO Panel (2003a) EFSA GMO Panel (2003b) EFSA GMO Panel (2009c)	2004/643/CE du 19/07/2004, au titre de la Directive 2001/18/CE (JO L 295 du 18.9.2004, pp. 35-37) 2005/448/CE du 03/03/2005, au titre du Règlement (CE) n° 258/97 (JO L 158 du 21.6.2005, pp. 20-22) UE/2015/684 du 24/04/2015, renouvellement au titre du Règlement (CE) n° 1829/2003 (JO L 112 du 30.4.2015, pp. 6-10)
NK603 x MON810	EFSA GMO Panel (2005c)	2007/701/CE du 24/10/2007, au titre du Règlement (CE) n° 1829/2003 (JO L 285 du 31.10.2007, pp. 37-41)
TC1507 x NK603	EFSA GMO Panel (2006b)	2007/703/CE du 24/10/2007, au titre du Règlement (CE) n° 1829/2003 (JO L 85 du 31.10.2007, pp. 47-51)

1 : concerne le pollen de maïs génétiquement modifié MON810.

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

PARTIE II - INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

II.1. Identification et caractérisation des dangers

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

Les maïs génétiquement modifiés 1507 x MIR162 x MON810 x NK603, objets de la présente saisine, résultent soit du croisement des maïs 1507 x MON810 x NK603 et MIR162, soit du croisement des maïs 1507 x MON810 et MIR162 x NK603, placés dans différents fonds génétiques. Les fonds génétiques utilisés pour la caractérisation de ces maïs sont précisés dans chacun des paragraphes concernés.

II.1.2. Caractérisation moléculaire

II.1.2.1. Informations concernant la modification génétique

Aucun vecteur de transformation n'a été utilisé pour générer les maïs 1507 x MIR162 x MON810 x NK603, qui sont issus de croisements conventionnels entre les maïs TC1507, MIR162, MON810 et NK603.

Les maïs TC1507, MON810 et NK603 ont été développés par biolistique (bombardement de particules) et le maïs MIR162 par transformation d'embryons immatures à l'aide d'*Agrobacterium tumefaciens*. Les ADN intégrés dans les maïs génétiquement modifiés 1507 x MIR162 x MON810 x NK603 proviennent des lignées parentales et contiennent les cassettes d'expression des gènes *cry1F*, *pat*, *vip3Aa20*, *pmi*, *cry1Ab*, *cp4 epsps* et *cp4 epsps l214p*.

Les gènes *cry1F*, *vip3Aa20* et *cry1Ab* proviennent de la bactérie *Bacillus thuringiensis* et codent des protéines qui confèrent à la plante la résistance à certains lépidoptères tels que la pyrale du maïs (*Ostrinia nubilalis*), le ver de l'épi du maïs (*Heliothis zea*), le ver-gris noir (*Agrotis ipsilon*), le légionnaire d'automne (*Spodoptera frugiperda*) et le ver-gris occidental des haricots (*Striacosta albicosta*).

Le gène *pmi* provient de la bactérie *Escherichia coli* et code une phosphomannose isomérase (PMI) qui catalyse la transformation réversible du mannose-6-phosphate en fructose-6 phosphate. Ce gène a été utilisé pour permettre la sélection des cellules et plantules transformées par culture sur un milieu contenant du mannose-6-phosphate comme unique source de carbone⁶.

Le gène *pat*, issu de *Streptomyces viridochromogenes*, code une phosphinothricine N-acétyltransférase (PAT) qui catalyse l'acétylation de la phosphinothricine⁷ et détoxifie ainsi le glufosinate-ammonium, conférant à la plante la tolérance à cet herbicide.

Enfin, le gène *cp4 epsps* code une 5-enolpyruvylshikimate-3-phosphate synthase (EPSPS) isolée d'*Agrobacterium tumefaciens* sp. strain CP4, appelée CP4 EPSPS, qui est peu sensible au glyphosate et confère à la plante la tolérance à cet herbicide. Ce gène est présent en deux exemplaires dans le maïs NK603 : le deuxième (*cp4 epsps l214p*) diffère du premier (*cp4 epsps*) par 2 nucléotides, ce qui a pour conséquence le remplacement d'une leucine par une proline à la position 214 de la protéine. Chacune de ces deux protéines est constituée d'un peptide d'adressage au chloroplaste fusionné à l'extrémité N-terminale de la CP4 EPSPS.

II.1.2.2. Informations concernant la plante génétiquement modifiée

Les caractères d'intérêt agronomique introduits dans les maïs 1507 x MIR162 x MON810 x NK603 sont la résistance à certains lépidoptères et la tolérance au glufosinate-ammonium et au glyphosate.

⁶ Naturellement, les plantes ne sont pas capables d'utiliser le mannose-6-phosphate comme source de carbone.

⁷ Substance active du glufosinate-ammonium.

Les séquences effectivement insérées dans les lignées parentales ont été analysées précédemment (Afssa, 2003a, b, c, d, 2004a, b, c, d, e et 2008 et Anses, 2010, 2012 et 2015).

Des analyses de type Southern blot ainsi que l'amplification par PCR et le séquençage des inserts et des régions flanquantes en 5' et en 3' des inserts ont été réalisés sur l'ADN génomique :

- du maïs 1507 x MIR162 x MON810 x NK603 obtenu par croisement des maïs 1507 x MON810 (fonds génétique PHHHN) et MIR162 x NK603 (fonds génétique PHE4N) ;
- des parents 1507 (fonds génétique PHHHN), MIR162 (fonds génétique SYNTAX5707), MON810 (fonds génétique PHHHN) et NK603 (fonds génétique PHE4N), utilisés comme témoins positifs ;
- des maïs non génétiquement modifiés PHHHN et PHE4N, utilisés comme témoins négatifs.

Même s'il aurait été préférable d'utiliser le maïs MIR162 placé dans le fonds génétique PHE4N (plutôt que SYNTAX5707), cela ne remet pas en cause la validité de ces études, dont les résultats confirment la présence des insertions des maïs TC1507, MIR162, MON810 et NK603 dans l'hybride 1507 x MIR162 x MON810 x NK603 et montrent une organisation identique à celle de ces maïs parentaux.

L'analyse bioinformatique des séquences, réalisée en utilisant les bases de données de 2015, montre :

- que les ADN insérés dans le génome du maïs 1507 x MIR162 x MON810 x NK603 ne génèrent pas de nouveau cadre ouvert de lecture présentant une homologie avec une toxine, un allergène ou une protéine biologiquement active ;
- qu'aucun gène ou ORF de maïs ne semble avoir été interrompu par ces insertions, à l'exception de celle du maïs MON810. Les résultats obtenus sur ce maïs montrent en effet la présence d'une séquence putative d'ubiquitine ligase E3 en 3' de l'ADN-T. De plus, bien que le pétitionnaire n'ait pas réalisé cette analyse, la comparaison des séquences obtenues sur ce maïs avec la version la plus récente du génome du maïs B73 (version 3, publiée en avril 2013) montre une délétion d'environ 12 Mb au niveau du site d'insertion. Cette délétion était déjà présente dans le maïs MON810 mais ne pouvait pas être mise en évidence avec les outils bioinformatiques disponibles lorsque ce maïs a été évalué pour la dernière fois en Europe⁸. Elle ne semble pas poser de problème en termes de sécurité sanitaire.

La stabilité génétique des séquences insérées, démontrée sur chacun des maïs parentaux par des analyses de type Southern blot réalisées sur plusieurs générations (Afssa, 2003a, b, c, d, 2004a, b, c, d, e et 2008 et Anses, 2010, 2012 et 2015), est également démontrée sur l'hybride 1507 x MIR162 x MON810 x NK603, dont l'analyse moléculaire montre une organisation identique à celle des maïs parentaux.

Les teneurs des protéines Cry1F, PAT, Vip3Aa20, PMI, Cry1Ab et de la somme des protéines CP4 EPSPS et CP4 EPSPS L214P⁹ ont été mesurées à l'aide de tests ELISA dans différents tissus prélevés à différents stades de développement sur des plantes cultivées sur 4 sites aux USA en 2012 et traitées ou non avec du glyphosate et du glufosinate-ammonium (T et NT, respectivement). Les analyses ont été réalisées sur du maïs 1507 x MIR162 x MON810 x NK603 obtenu par croisement des maïs 1507 x MON810 (fonds génétique PHH9H) et MIR162 x NK603 (fonds génétique PHE4N). Les comparateurs utilisés étaient à juste titre les maïs 1507 et MON810 placés dans le fonds génétique PHH9H et les maïs MIR162 et NK603 placés dans le fonds génétique PHE4N. Les résultats montrent que les teneurs mesurées dans le maïs 1507 x MIR162 x MON810 x NK603 sont proches de celles des maïs parentaux. Les teneurs moyennes des protéines Cry1F, PAT, Vip3Aa20, PMI, Cry1Ab et CP4 EPSPS dans les grains au stade mature (R6) sont présentées dans le tableau 4.

⁸ Demande de renouvellement de l'autorisation de mise sur le marché de ce maïs au titre du Règlement (CE) n° 1829/2003 reçue en juin 2007 par l'EFSA.

⁹ Il n'est pas possible de distinguer les protéines CP4 EPSPS et CP4 EPSPS L214P avec l'anticorps utilisé dans les tests ELISA.

Tableau 4 : teneurs moyennes, exprimées en ng/mg de matière sèche, des protéines Cry1F, PAT, Vip3Aa20, PMI, Cry1Ab et de la somme des protéines CP4 EPSPS et CP4 EPSPS L214P dans les grains du maïs 1507 x MIR162 x MON810 x NK603 au stade mature (R6)

Protéine	Grandeur statistique	1507 x MIR162 x MON810 x NK603 (NT)	1507 x MIR162 x MON810 x NK603 (T)	TC1507	MIR162	MON810	NK603
Cry1F	Moyenne	2,9	3,2	2,4	-	-	-
	Etendue	1,9 - 4,2	2,0 - 5,1	1,5 - 3,6	-	-	-
PAT	Moyenne	< 0,069	< 0,069	< 0,069	-	-	-
	Etendue	< 0,069	< 0,069	< 0,069	-	-	-
Vip3Aa20	Moyenne	100	49	-	110	-	-
	Etendue	14 - 280	17 - 99	-	45 - 180	-	-
PMI	Moyenne	1,6	1,6	-	1,5	-	-
	Etendue	0,81 - 2,7	0,54 - 3,0	-	0,84 - 2,2	-	-
Cry1Ab	Moyenne	0,21	0,18	-	-	0,20	-
	Etendue	0,12 - 0,30	0,11 - 0,29	-	-	0,13 - 0,42	-
CP4 EPSPS + CP4 EPSPS L214P	Moyenne	11	12	-	-	-	8,5
	Etendue	6,0 - 17	7,5 - 22	-	-	-	5,4 - 13

II.1.2.4. Conclusions de la caractérisation moléculaire

Les éléments présentés dans le dossier relatifs à la caractérisation moléculaire des maïs génétiquement modifiés 1507 x MIR162 x MON810 x NK603 ne sont pas évocateurs d'un risque lié à l'utilisation de ces maïs en alimentation animale ou humaine. En ce qui concerne les sous-combinaisons contenant deux ou trois des événements TC1507, MIR162, MON810 et NK603, seuls les hybrides NK603 x MON810 et TC1507 x NK603 disposent d'une caractérisation moléculaire, réalisée dans le cadre de leur demande d'autorisation de mise sur le marché (tableaux 2 et 3).

II.1.3. Evaluation comparative

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

L'évaluation comparative a été menée sur du maïs 1507 x MIR162 x MON810 x NK603 obtenu par croisement des maïs 1507 x MON810 (fonds génétique PHH9H) et MIR162 x NK603 (fonds génétique PHE4N). Ce maïs est comparé à juste titre avec une variété témoin non génétiquement modifiée dont le fonds génétique est PHH9H x PHE4N. Il est également comparé avec un total de 14 et 16 variétés commerciales conventionnelles de maïs pour, respectivement, l'analyse de composition et la caractérisation agronomique et phénotypique. Le pétitionnaire indique que ces variétés ont été choisies pour représenter la variabilité génétique, phénotypique, agronomique et de composition chimique des variétés conventionnelles de maïs. Il aurait été souhaitable d'avoir des informations sur leur représentativité vis-à-vis de l'ensemble des variétés cultivées dans le monde, et en particulier des variétés cultivées en Europe.

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

Le maïs 1507 x MIR162 x MON810 x NK603 et la variété témoin ont été cultivés sur 12 sites aux USA et au Canada en 2012, de même que les variétés commerciales de référence (3 variétés par site). Le maïs génétiquement modifié a été cultivé sur chaque site avec 2 modalités : traité ou non avec du glyphosate et du glufosinate-ammonium (T et NT, respectivement). Chaque modalité (variété génétiquement modifiée T et NT, variété témoin et variétés commerciales) a été répétée quatre fois sur chaque site selon un plan d'expérience en blocs randomisés. Les caractéristiques de ce plan d'expérience respectent les recommandations du Panel GMO de l'EFSA (2011a).

L'évaluation comparative repose sur des analyses de variance (ANOVA) réalisées en regroupant les résultats des 12 sites expérimentaux pour la caractérisation agronomique et phénotypique et en utilisant les résultats de 8 sites choisis au hasard parmi les 12 pour l'analyse de composition. Le maïs 1507 x MIR162 x MON810 x NK603 (T et NT) est comparé à la variété témoin par des tests de différence et aux variétés commerciales de référence par des tests d'équivalence. Pour un des paramètres de la caractérisation agronomique et phénotypique, il n'est pas possible de conclure, car l'absence de variabilité entre les variétés commerciales pour ce paramètre ne permet pas de calculer les limites d'équivalence.

L'ANOVA est réalisée avec un modèle linéaire à effets mixtes incluant :

- un effet fixe "génotype" (indiquant s'il s'agit du maïs 1507 x MIR162 x MON810 x NK603 (T ou NT), de la variété témoin ou des variétés commerciales) ;
- des effets aléatoires : "site", "bloc dans le site" et "variété commerciale".

L'erreur de type 1 retenue par le pétitionnaire est de 10 % pour les tests de différence et de 5 % pour les tests d'équivalence. Le modèle statistique utilisé, qui inclut un effet fixe "génotype" et un effet aléatoire "variété commerciale", correspond à celui proposé par le Panel GMO de l'EFSA (2011a).

Les résultats des tests statistiques sont interprétés selon l'approche décrite par le Panel GMO de l'EFSA (2010), en classant les variables en 4 catégories selon les résultats du test d'équivalence et 7 types après combinaison avec les résultats des tests de différence.

L'ensemble des modèles et méthodes (traitement des outliers, simulation study, etc.) sont pleinement décrits dans les annexes. Les données brutes sous format électronique et les programmes de calcul sont fournis.

II.1.3.3. Sélection du matériel et des composés pour analyse

Les composés analysés correspondent à ceux du document consensus de l'OCDE (2002), à l'exception de la vitamine C, du sélénium et du DIMBOA, auxquels le pétitionnaire a ajouté une vingtaine de composés. Bien que ces choix ne soient pas expliqués dans le dossier, les analyses réalisées sont jugées recevables.

II.1.3.4. Analyse comparative de la composition

Les mesures de 71 composés (62 dans les grains et 9 dans le fourrage) parmi les 92 analysés sont utilisables pour les analyses statistiques. En effet, les résultats relatifs à 8 composés sont inférieurs à la limite de quantification (LOQ) de la méthode de mesure dans toutes les modalités (variété génétiquement modifiée T et NT, variété témoin et variétés commerciales de référence). Par ailleurs, 13 composés sont exclus de l'analyse car plus de 50 % des valeurs mesurées sont inférieures à la LOQ. Des tests exacts de Fisher conduits sur ces 13 paramètres montrent que leur nombre est équivalent dans les différents groupes. Par ailleurs, une étude complète par simulation sur le nombre de différences significatives attendues est fournie.

L'analyse combinée de l'ensemble des sites d'expérimentation montre que la composition des grains et du fourrage du maïs 1507 x MIR162 x MON810 x NK603, T et NT, est équivalente à celle des variétés commerciales (tous les composés sont classés en catégorie I ou II).

II.1.3.5. Analyse comparative des caractéristiques agronomiques et phénotypiques

Les caractéristiques agronomiques et phénotypiques ont été évaluées sur 20 paramètres. Les résultats obtenus pour 14 de ces paramètres sont utilisables pour les analyses statistiques : l'un des paramètres ne peut pas être catégorisé (Cf. II.1.3.2.) et pour 5 paramètres, plus de 50 % des résultats prennent la même valeur. Le maïs 1507 x MIR162 x MON810 x NK603, T ou NT, apparaît équivalent aux variétés commerciales de référence sur le plan agronomique et phénotypique, à l'exception de la tolérance aux herbicides glufosinate-ammonium et glyphosate.

II.1.3.6. Effets de la transformation

Le pétitionnaire affirme que les produits issus du maïs 1507 x MIR162 x MON810 x NK603 ne devraient pas être différents de ceux issus de maïs conventionnels et ne présente pas d'analyse des produits transformés.

II.1.3.7. Conclusions de l'évaluation comparative

L'analyse de composition réalisée sur les grains et le fourrage, ainsi que la caractérisation agronomique et phénotypique du maïs 1507 x MIR162 x MON810 x NK603, traité ou non avec les herbicides glufosinate-ammonium et glyphosate, montrent que ce maïs est équivalent aux variétés de maïs conventionnelles. Aucune analyse n'a été réalisée sur les produits issus du maïs 1507 x MIR162 x MON810 x NK603.

En ce qui concerne les sous-combinaisons contenant deux ou trois des événements TC1507, MIR162, MON810 et NK603, seuls les hybrides NK603 x MON810 et TC1507 x NK603 disposent d'une évaluation comparative, réalisée dans le cadre de leur demande d'autorisation de mise sur le marché (tableaux 2 et 3). Les analyses ont montré que ces deux hybrides étaient équivalents aux variétés de maïs conventionnelles.

II.1.4. Toxicologie

II.1.4.1. Analyse des protéines nouvellement exprimées

Le pétitionnaire renvoie aux évaluations antérieures des protéines Cry1F, PAT, Vip3Aa20, PMI, Cry1Ab et CP4 EPSPS réalisées par l'EFSA et à leurs conclusions favorables. Par ailleurs, l'analyse bioinformatique actualisée des séquences de ces protéines ne met pas en évidence d'homologies avec des toxines ou des allergènes connus. Enfin, chacune de ces protéines a fait l'objet d'un test de toxicité aiguë orale sur rongeur lors des demandes d'autorisation de mise sur le marché des quatre maïs parentaux. Aucun effet toxique n'a été observé aux doses testées (576, 5000, 1250, 3030, 4000 et 572 mg/kg de poids corporel pour Cry1F, PAT, Vip3Aa20, PMI, Cry1Ab et CP4 EPSPS, respectivement). La protéine CP4 EPSPS L214P n'a pas fait l'objet d'un test de toxicité aiguë orale sur rongeur, mais l'absence de cette étude est jugée acceptable par le GT « Biotechnologie » dans ce cas.

II.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.

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

Aucune analyse n'a été réalisée sur des denrées alimentaires ou des aliments pour animaux dérivés du maïs 1507 x MIR162 x MON810 x NK603.

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

Aucune étude de toxicité sub-chronique de 90 jours sur rongeur n'a été réalisée avec le maïs 1507 x MIR162 x MON810 x NK603.

II.1.4.5. Conclusions de l'évaluation toxicologique

Les études de toxicité sub-chronique de 90 jours chez le rat réalisées avec chacun des maïs parentaux n'a pas permis d'identifier un risque sanitaire lié à la consommation de grains et produits dérivés de ces maïs. Par ailleurs, sur la base des éléments présentés dans le dossier, le maïs 1507 x MIR162 x MON810 x NK603 apparaît équivalent aux variétés de maïs conventionnelles. Enfin, le pétitionnaire présente un argumentaire détaillé et conforme aux recommandations de l'EFSA (2011a) en matière d'interactions potentielles entre les événements TC1507, MIR162, MON810 et NK603 au sein du maïs 1507 x MIR162 x MON810 x NK603. Dans ces conditions, l'absence d'étude de toxicité sub-chronique de 90 jours sur rongeur pour ce maïs est acceptable.

En ce qui concerne les sous-combinaisons contenant deux ou trois des événements TC1507, MIR162, MON810 et NK603, aucune d'entre elles n'a fait l'objet d'une étude de toxicité sub-chronique de 90 jours sur rongeur.

II.1.5. Allergénicité

II.1.5.1. Évaluation de l'allergénicité de la (des) protéine(s) nouvellement exprimée(s)

Le pétitionnaire suit les recommandations du Panel GMO de l'EFSA (2011a) et fonde l'évaluation de l'allergénicité des protéines Cry1F, PAT, Vip3Aa20, PMI, Cry1Ab et CP4 EPSPS exprimées dans le maïs 1507 x MIR162 x MON810 x NK603 sur quatre critères :

- 1) absence d'allergénicité connue des organismes sources (*Bacillus thuringiensis*, *Streptomyces viridochromogenes*, *Escherichia coli* et *Agrobacterium sp.*) ;
- 2) absence d'identités globale et locale de séquence des six protéines, Cry1F, PAT, Vip3Aa20, PMI, Cry1Ab et CP4 EPSPS, avec des allergènes connus ;
- 3) faible résistance des six protéines à la protéolyse digestive ;
- 4) faible teneur en protéines Cry1F, PAT, Vip3Aa20, PMI, Cry1Ab et CP4 EPSPS des grains du maïs 1507 x MIR162 x MON810 x NK603.

Les analyses bioinformatiques ne montrent aucune homologie de séquence entre les six protéines nouvellement exprimées et les adjuvants classiques comme les toxines. Par ailleurs, les faibles teneurs de ces protéines dans le maïs 1507 x MIR162 x MON810 x NK603 et leur sensibilité aux protéases digestives sont *a priori* incompatibles avec un éventuel effet adjuvant significatif dans le cadre d'un apport alimentaire modéré en maïs génétiquement modifié. Plusieurs publications récentes ayant mentionné le caractère adjuvant des protéines Cry, le pétitionnaire analyse de façon convaincante les résultats de ces publications qui montrent que le caractère adjuvant :

- n'est observé chez l'animal qu'à une dose élevée ;
- ne fonctionne pas avec tous les antigènes ;
- n'est observé qu'après administration des protéines Cry par voie intra-gastrique ;
- est observé lorsqu'un anti-acide qui bloque la protéolyse pepsique est administré en même temps que les protéines Cry.

Le pétitionnaire estime, à juste titre, qu'il s'agit là de conditions d'utilisation des protéines Cry non comparables à celles liées à la consommation du maïs 1507 x MIR162 x MON810 x NK603 et que le caractère adjuvant des protéines Cry associées à des PGM n'a jamais été démontré.

Une analyse comparée de la structure des protéines CP4 EPSPS et CP4 EPSPS L214P réalisée par le GT « Biotechnologie » montre que la protéine CP4 EPSPS L214P ne diffère pas de la protéine CP4 EPSPS en termes d'allergénicité potentielle.

L'ensemble de ces résultats suggère que les sept protéines nouvellement exprimées dans le maïs 1507 x MIR162 x MON810 x NK603 ne sont pas des allergènes potentiels et qu'il est peu vraisemblable que l'expression de ces protéines dans ce maïs ou dans les dix sous-combinaisons contenant deux ou trois des événements TC1507, MIR162, MON810 et NK603 puisse entraîner une réaction allergique.

II.1.5.2. Évaluation de l'allergénicité de la plante génétiquement modifiée entière

Le pétitionnaire rappelle, à juste titre, que le maïs n'est pas considéré comme un allergène alimentaire majeur. Il ne figure pas dans la liste des allergènes dont l'étiquetage est obligatoire. En France, les statistiques du Réseau d'Allergo-Vigilance (RAV), qui recense les cas d'allergie alimentaire graves (chocs anaphylactiques), ne mentionnent pas le maïs dans la liste des 10 premiers allergènes dangereux (qui représentent 60 % des urgences allergologiques).

Par ailleurs, aucune des informations disponibles au sujet du maïs 1507 x MIR162 x MON810 x NK603 ne laisse supposer que ce maïs puisse développer une allergénicité différente de celle des variétés de maïs conventionnelles. Le risque allergénique de ce maïs est faible et *a priori* équivalent à celui des variétés de maïs conventionnelles. Pour que ces conclusions puissent

s'appliquer aux dix sous-combinaisons contenant deux ou trois des événements TC1507, MIR162, MON810 et NK603, il est nécessaire de disposer des teneurs des protéines nouvellement exprimées dans ces maïs et de les comparer à celles des maïs parentaux, ce qui donnerait une indication des éventuelles interactions entre les événements dans les sous-combinaisons.

II.1.5.3. Conclusions de l'évaluation de l'allergénicité

Sur la base des données et des commentaires fournis par le pétitionnaire :

- le potentiel allergénique des protéines Cry1F, PAT, Vip3Aa20, PMI, Cry1Ab, CP4 EPSPS et CP4 EPSPS L214P exprimées dans le maïs 1507 x MIR162 x MON810 x NK603 peut être considéré comme négligeable ;
- ces protéines ne possèdent apparemment aucune propriété adjuvante ;
- l'allergénicité du maïs 1507 x MIR162 x MON810 x NK603 reste vraisemblablement identique à celle d'un maïs conventionnel ;
- pour que ces conclusions puissent s'appliquer aux dix sous-combinaisons contenant deux ou trois des événements TC1507, MIR162, MON810 et NK603, il est nécessaire de disposer des teneurs des sept protéines nouvellement exprimées dans ces maïs.

II.1.6. Evaluation nutritionnelle

Une étude d'alimentarité a été réalisée sur 720 poulets Ross 708 (360 mâles et 360 femelles) nourris pendant 42 jours avec trois régimes successifs (démarrage, croissance et finition) contenant 61,5 %, 66 % et 72,9 % de maïs, respectivement. Le maïs 1507 x MIR162 x MON810 x NK603 (fonds génétique PH581 x SYNTAX5707), NT et T, a été comparé avec une variété témoin non génétiquement modifiée de même fonds génétique et avec 3 variétés commerciales conventionnelles. Aucun effet significatif n'est observé. Par conséquent, pour le poulet de type standard en croissance, le maïs 1507 x MIR162 x MON810 x NK603 a les mêmes qualités nutritionnelles que le maïs témoin et les variétés de maïs conventionnelles testées dans cette étude.

II.2 Évaluation de l'exposition - Prévision de la quantité consommée ou de l'étendue de l'utilisation

L'estimation de la consommation de maïs chez l'animal est basée sur les données de l'OCDE (2009)¹⁰. Dans un scénario du "pire des cas", la consommation la plus élevée concerne la protéine Vip3Aa20 (6,33 mg/kg p.c./jour chez la vache laitière).

L'évaluation de l'exposition humaine aux protéines exprimées dans le maïs 1507 x MIR162 x MON810 x NK603 est fondée sur l'utilisation de l'EFSA Comprehensive European Food Consumption Database¹¹. Dans un scénario du "pire des cas", les expositions aiguë et chronique maximales concernent la protéine Vip3Aa20 (respectivement 0,27 et 0,016 mg/kg p.c./jour pour la catégorie "Other Children" (enfants de 3 à 9 ans) en Suède et au Danemark).

II.3 Caractérisation des risques

En l'absence d'études de toxicité et d'alimentarité réalisées sur des animaux de rente (vaches laitières, poulets et porcs), le risque ne peut pas être caractérisé pour ces animaux.

Chez l'Homme, le pétitionnaire présente un calcul des marges de sécurité fondé sur les résultats d'études de toxicité aiguë orale sur la souris des protéines Cry1F, PAT, Vip3Aa20, PMI, Cry1Ab et CP4 EPSPS. Le GT « Biotechnologie » considère que cette démarche n'est pas adaptée, car elle ne permet pas d'estimer le risque associé à une consommation répétée de produits issus du maïs 1507 x MIR162 x MON810 x NK603. Il aurait été plus pertinent de calculer une marge de sécurité à partir des NOAEL pouvant être déduites des études de toxicité sub-chronique de 90 jours plutôt que de celles déduites des études de toxicité aiguë. Néanmoins, compte tenu de la faible teneur

¹⁰ [http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/jm/mono\(2009\)31&doclanguage=en](http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/jm/mono(2009)31&doclanguage=en)

¹¹ <http://www.efsa.europa.eu/en/datexfoodcdb/datexfooddb.htm>

en protéines Cry1F, PAT, Vip3Aa20, PMI, Cry1Ab, CP4 EPSPS et CP4 EPSPS L214P dans les grains et de la faible résistance à la protéolyse digestive de ces protéines, les risques apparaissent négligeables.

II.4 Surveillance de la denrée alimentaire ou de l'aliment pour animaux génétiquement modifié(e) consécutive à sa mise sur le marché

Le pétitionnaire n'a pas proposé de plan de surveillance de la denrée alimentaire ou de l'aliment pour animaux génétiquement modifié(e) consécutive à sa mise sur le marché.

Conclusions du Groupe de travail « Biotechnologie »

Les maïs 1507 x MIR162 x MON810 x NK603, objets de la présente saisine, sont issus de croisements conventionnels entre les maïs TC1507, MIR162, MON810 et NK603. Les informations moléculaires présentées dans le dossier permettent de caractériser ces maïs et ne sont pas évocatrices d'un risque pour la santé humaine et animale. Sur la base des éléments fournis par le pétitionnaire, le potentiel allergénique de ces maïs et de leurs produits dérivés paraît négligeable.

L'analyse de composition réalisée sur les grains et le fourrage, ainsi que la caractérisation agronomique et phénotypique des maïs 1507 x MIR162 x MON810 x NK603, traités ou non avec les herbicides glufosinate-ammonium et glyphosate, montrent que ces maïs sont équivalents aux variétés de maïs conventionnelles. Le pétitionnaire présente un argumentaire détaillé et conforme aux recommandations de l'EFSA (2011a) en matière d'interactions potentielles entre les événements TC1507, MIR162, MON810 et NK603 au sein du maïs 1507 x MIR162 x MON810 x NK603. Dans ces conditions, l'absence d'étude de toxicité sub-chronique de 90 jours sur rongeur pour ce maïs est acceptable. Enfin, l'étude d'alimentarité sur poulets montre que les maïs 1507 x MIR162 x MON810 x NK603 ont les mêmes qualités nutritionnelles que le maïs témoin et les variétés de maïs conventionnelles testées dans cette étude.

L'ensemble de ces éléments ne permet pas d'identifier un risque sanitaire lié à l'utilisation de grains et produits dérivés des maïs 1507 x MIR162 x MON810 x NK603 en alimentation animale ou humaine.

En ce qui concerne les dix sous-combinaisons contenant deux ou trois des événements TC1507, MIR162, MON810 et NK603, les hybrides NK603 x MON810 et TC1507 x NK603 ont fait l'objet d'une évaluation dans le cadre d'une demande d'autorisation de mise sur le marché. L'Agence a conclu que la consommation de ces maïs et de leurs dérivés présente le même niveau de sécurité sanitaire pour l'Homme et l'animal que la consommation de maïs non génétiquement modifiés et de leurs dérivés (Afssa, 2004f, 2005a, b et c). Pour les huit autres sous-combinaisons, le GT « Biotechnologie » considère qu'il ne dispose pas de suffisamment d'éléments pour statuer.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de la sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail endosse les conclusions du Groupe de travail « Biotechnologie ».

La Directrice générale suppléante

Caroline GARDETTE

MOTS-CLES

OGM, 1507 x MIR162 x MON810 x NK603, résistance à certains lépidoptères, Cry1F, Vip3Aa20, Cry1Ab, tolérance au glufosinate-ammonium, PAT, tolérance au glyphosate, CP4 EPSPS, marqueur de sélection, PMI

BIBLIOGRAPHIE

Afssa (2003a). Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments du 17 octobre 2003 relatif à un dossier d'autorisation de mise sur le marché d'un maïs contenant l'évènement TC 1507, résistant à certains lépidoptères et tolérant au glufosinate en vue de la mise en culture de semences et son utilisation à des fins d'alimentation animale au titre de la directive 2001/18/CE.

Afssa (2003b). Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments du 17 octobre 2003 relatif à un dossier d'autorisation de mise sur le marché d'un maïs contenant l'évènement TC 1507, résistant à certains lépidoptères et tolérant au glufosinate en vue de son importation et l'utilisation des grains à des fins d'alimentation animale au titre de la directive 2001/18/CE.

Afssa (2003c). 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 NK 603 résistant au glyphosate (Roundup Ready) au titre du règlement 258/97.

Afssa (2003d). Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments du 7 mars 2003 relatif à un dossier d'autorisation de la mise sur le marché d'un maïs génétiquement modifié tolérant au Roundup Ready® lignée NK 603 en vue de son utilisation comme tout autre maïs, à l'exclusion de la culture, sur le territoire de l'Union européenne, au titre de la directive 2001/18/CE.

Afssa (2004a). Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments du 28 janvier 2004 relatif au rapport d'évaluation initiale des Pays-Bas sur un dossier d'autorisation de mise sur le marché de produits alimentaires issus d'un maïs génétiquement modifié B.t. CRY1F lignée 1507 au titre du règlement (CE) n°258/97 (alimentation humaine).

Afssa (2004b). Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments du 19 février 2004 relatif aux compléments d'information relatifs à un dossier d'autorisation de mise sur le marché de grains dérivés de semences de maïs contenant l'évènement TC 1507, résistant à certains lépidoptères et tolérant au glufosinate, en vue de leur importation et utilisation à des fins d'alimentation animale au titre de la directive 2001/18/CE.

Afssa (2004c). Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments du 6 mai 2004 relatif à des compléments d'information concernant le dossier d'autorisation de mise sur le marché d'un maïs contenant l'évènement TC 1507, résistant à certains lépidoptères et tolérant au glufosinate en vue de la mise en culture de semences et son utilisation à des fins d'alimentation animale au titre de la directive 2001/18/CE.

Afssa (2004d). Examen des compléments d'information en réponse aux objections des Etats membres relatifs à un dossier d'autorisation de la mise sur le marché de grains et de produits dérivés de grains de maïs génétiquement modifié tolérant au Roundup Ready® lignée NK 603 au titre du règlement (CE) n°258/97 (13 janvier 2004).

Afssa (2004e). Examen des compléments d'information en réponse aux objections des Etats membres relatifs à un dossier d'autorisation de la mise sur le marché d'un maïs génétiquement modifié tolérant au Roundup Ready® lignée NK 603 en vue de son utilisation comme tout autre

maïs, à l'exclusion de la culture, sur le territoire de l'Union européenne, au titre de la directive 2001/18/CE (5 janvier 2004).

Afssa (2004f). Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments du 14 mai 2004 relatif à un dossier d'autorisation de mise sur le marché d'un maïs hybride NK 603 x MON 810 résultant du croisement conventionnel des lignées parentales issues de deux maïs portant l'un l'évènement de transformation NK 603, l'autre l'évènement de transformation MON 810 en vue de son importation et de son utilisation, à l'exclusion de la culture, au titre de la directive 2001/18/CE.

Afssa (2005a). Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments du 30 mars 2005 sur des compléments d'information relatifs à un dossier d'autorisation de mise sur le marché d'un maïs hybride NK 603 x MON 810 résultant du croisement conventionnel des lignées parentales issues de deux maïs portant l'un l'évènement de transformation NK 603, l'autre l'évènement de transformation MON 810 en vue de son importation et de son utilisation, à l'exclusion de la culture, au titre de la directive 2001/18/CE (dossier n°C/GB/02/M3/3).

Afssa (2005b). Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments du 13 septembre 2005 relatif à un dossier d'autorisation de mise sur le marché du maïs génétiquement modifié NK 603 x MON 810, tolérant au glyphosate et résistant à des insectes, 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.

Afssa (2005c). Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments du 21 juin 2005 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.

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.

Anses (2010). Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail du 17 novembre 2010 relatif à un dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché des maïs génétiquement modifiés MIR162, développés pour être résistant à des insectes, pour l'importation et la transformation ainsi que l'utilisation en alimentation humaine et animale de cet OGM au titre du règlement (CE) n°1829/2003.

Anses (2012). Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail du 25 juillet 2012 relatif à un dossier de demande de mise sur le marché, au titre du règlement (CE) n° 1829/2003, du pollen de maïs génétiquement modifié MON810, développé pour être résistant à certains insectes, pour l'importation et l'utilisation en alimentation humaine.

Anses (2015). Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail du 14 septembre 2015 relatif à la demande de renouvellement de l'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 TC1507, développé pour être résistant à certains lépidoptères 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-RX-001).

EFSA GMO Panel (2003a). 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. The EFSA Journal (2003) 9, 1-14.

EFSA GMO Panel (2003b). 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. The EFSA Journal (2003) 10, 1-13.

EFSA GMO Panel (2004). Opinion of the Scientific Panel on Genetically Modified Organisms on a request from the Commission related to the Notification (Reference C/NL/00/10) for the placing on the market of insect-tolerant genetically modified maize 1507, for import and processing, under Part C of Directive 2001/18/EC from Pioneer Hi-Bred International/Mycogen Seeds. The EFSA Journal (2004) 124, 1-18.

EFSA GMO Panel (2005a). Opinion of the Scientific Panel on Genetically Modified Organisms on a request from the Commission related to the notification (Reference C/ES/01/01) for the placing on the market of insect-tolerant genetically modified maize 1507, for import, feed and industrial processing and cultivation, under Part C of Directive 2001/18/EC from Pioneer Hi-Bred International/Mycogen Seeds. The EFSA Journal (2005) 181, 1-33.

EFSA GMO Panel (2005b). Opinion of the Scientific Panel on Genetically Modified Organisms on an application (reference EFSA-GMO-NL-2004-02) for the placing on the market of insect-tolerant genetically modified maize 1507, for food use, under Regulation (EC) No 1829/2003 from Pioneer Hi-Bred International/Mycogen Seeds. The EFSA Journal (2005) 182, 1-22.

EFSA GMO Panel (2005c). Opinion of the Scientific Panel on Genetically Modified Organisms on an application (Reference EFSA-GMO-UK-2004-01) for the placing on the market of glyphosate-tolerant and insect-resistant genetically modified maize NK603 x MON810, for food and feed uses under Regulation (EC) No 1829/2003 from Monsanto. The EFSA Journal (2005) 309, 1-22.

EFSA GMO Panel (2006a). Guidance document of the Scientific Panel on Genetically Modified Organisms for the risk assessment of genetically modified plants and derived food and feed. The EFSA Journal 2006; 99: 1-100.

EFSA GMO Panel (2006b). Opinion of the Scientific Panel on Genetically Modified Organisms on an application (Reference EFSA-GMO-UK-2004-05) for the placing on the market of insect-protected and glufosinate and glyphosate-tolerant genetically modified maize 1507 x NK603, for food and feed uses, import and processing under Regulation (EC) No 1829/2003 from Pioneer Hi-Bred and Mycogen Seeds. The EFSA Journal (2006) 355, 1-23.

EFSA GMO Panel (2008). Scientific Opinion of the Panel on Genetically Modified Organisms on a request from the European Commission to review scientific studies related to the impact on the environment of the cultivation of maize Bt11 and 1507. The EFSA Journal (2008) 851, 1-27.

EFSA GMO Panel (2009a). Scientific Opinion of the Panel on Genetically Modified Organisms on Application (EFSA-GMO-RX-1507) for renewal of authorisation for the continued marketing of existing products produced from maize 1507 for feed use, under Regulation (EC) No 1829/2003 from Pioneer Hi-Bred International, Inc./Mycogen Seeds. The EFSA Journal (2009) 1138, 1-11.

EFSA GMO Panel (2009b). Scientific Opinion of the Panel on Genetically Modified Organisms on applications (EFSA-GMO-RX-MON810) for the renewal of authorisation 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

use 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. The EFSA Journal (2009) 1149, 1-84.

EFSA GMO Panel (2009c). Scientific Opinion of the Panel on Genetically Modified Organisms on applications (EFSA-GMO-NL-2005-22 and EFSA-GMO-RX-NK603) for the placing on the market of the genetically modified glyphosate tolerant maize NK603 for cultivation, food and feed uses and import and processing, and for renewal of the authorisation of maize NK603 as existing product. The EFSA Journal (2009) 1137, 1-50.

EFSA GMO Panel (2011a). Guidance for risk assessment of food and feed from genetically modified plants. EFSA Journal 2011; 9(5): 2150, 37 pp.

EFSA GMO Panel (2011b). Scientific Opinion updating the evaluation of the environmental risk assessment and risk management recommendations on insect resistant genetically modified maize 1507 for cultivation. EFSA Journal 2011; 9(11): 2429, 73 pp.

EFSA GMO Panel (2012a). Scientific Opinion updating the risk assessment conclusions and risk management recommendations on the genetically modified insect resistant maize 1507. EFSA Journal 2012; 10(10): 2933, 46 pp.

EFSA GMO Panel (2012b). Scientific Opinion supplementing the conclusions of the environmental risk assessment and risk management recommendations on the genetically modified insect resistant maize 1507 for cultivation. EFSA Journal 2012; 10(11): 2934, 36 pp.

EFSA GMO Panel (2012c). Scientific Opinion on application (EFSA-GMO-DE-2010-82) for the placing on the market of insect resistant genetically modified maize MIR162 for food and feed uses, import and processing under Regulation (EC) No 1829/2003 from Syngenta. EFSA Journal 2012; 10(6), 27 pp.

EFSA GMO Panel (2012d). Scientific Opinion updating the risk assessment conclusions and risk management recommendations on the genetically modified insect resistant maize MON 810. EFSA Journal 2012; 10(12): 3017, 98 pp.

EFSA GMO Panel (2012e). Scientific Opinion on an application (EFSAGMO-NL-2012-107) for the placing on the market of maize MON 810 pollen under Regulation (EC) No 1829/2003 from Monsanto. EFSA Journal 2012; 10(12): 3022, 9 pp.

James C (2014). Global Status of Commercialized Biotech/GM Crops: 2014. *ISAAA Brief* No. 49. ISAAA: Ithaca, NY.

OECD. Consensus Document on Compositional Considerations for New Varieties of Maize (*Zea Mays*): Key Food and Feed Nutrients, Anti-nutrients and Secondary Plant Metabolites. Series on the Safety of Novel Foods and Feeds No. 6. Organization of Economic Cooperation and Development (OECD), Paris (France), 2002.