

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 23 octobre 2020

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

**relatif à une évaluation de données complémentaires
relatives au maïs génétiquement modifié DAS-40278-9**

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'Agence nationale de la sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) a été saisie le 31 mars 2020 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 évaluation de données complémentaires relatives au maïs génétiquement modifié DAS-40278-9.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

Le maïs DAS-40278-9 a fait l'objet en 2017 d'une décision d'autorisation de mise sur le marché en Europe, indépendamment de sa culture.

Le maïs DAS-40278-9 a été génétiquement modifié afin d'introduire dans son génome le gène *aad-1* dont l'expression confère à la plante une tolérance à l'acide 2,4-dichlorophénoxyacétique (2,4-D) et aux herbicides de la famille aryloxyphénoxypropionate (AOPP). Le gène *aad-1* code l'enzyme aryloxyalkanoate dioxygénase-1 (AAD-1) qui dégrade ces herbicides en métabolites phénoliques non phytotoxiques.

Si ce maïs vient à être importé, il devrait satisfaire à la réglementation européenne relative aux limites maximales de résidus de produits phytopharmaceutiques.

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 a cependant offert la possibilité aux États membres de faire connaître leurs observations sur les dossiers initiaux.

Dans ce cadre, le dossier n° EFSA-GMO-NL-2010-89 de demande d'autorisation de mise sur le marché du maïs génétiquement modifié DAS-40278-9 développé pour être tolérant à certains herbicides, pour l'importation et l'utilisation en alimentation humaine et animale de grains et de produits dérivés de cet OGM a été évalué par l'Anses à la demande de la DGCCRF en 2011 (saisine 2011-SA-0091) (Anses, 2011 a). Dans son avis du 7 juin 2011, l'Anses indiquait qu'une étude de toxicité subchronique pendant 90 jours chez le rat nourri avec un produit issu du maïs DAS-40278-9 traité et non traité par les herbicides d'intérêt (2,4D, AOPP) était nécessaire pour compléter l'évaluation toxicologique de ce maïs et qu'en son absence, l'Anses ne pouvait pas se prononcer sur la sécurité sanitaire du maïs portant l'événement de transformation DAS-40278-9, de ses grains et de ses produits dérivés.

L'EFSA a placé à la consultation des Etats membres en mars 2020 le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché du maïs à événements empilés NK603xT25xDAS-40278-9 (dossier n° EFSA-GMO-NL-2019-164)¹. Ce dossier fait référence à la présence des résultats d'une étude de toxicité subchronique pendant 90 jours chez le rat conduite avec des grains de maïs DAS-40278-9, dans le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché du maïs à événements empilés MON89034x1507xMIR162xNK603xDAS-40278-9 (dossier n° EFSA-GMO-NL-2018-151). La DGCCRF a alors proposé à l'Anses d'examiner les données de cette étude de toxicité subchronique afin de déterminer si elles sont de nature à modifier les conclusions de l'expertise réalisée en 2011 (Anses, 2011 a). En plus de cette étude toxicologique communiquée par la DGCCRF, l'article scientifique de Zou *et al.* (2018) portant sur une deuxième étude de toxicité subchronique mettant en œuvre également des grains de maïs DAS-40278-9 a été ajouté aux données de la saisine par l'Anses, dans le cadre de l'expertise.

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 20 août 2020 sur la base de rapports initiaux rédigés par deux rapporteurs. Elle a été conduite en se basant sur les documents guides du panel GMO de l'EFSA (2006, 2011) 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 de l'Anses (www.anses.fr).

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU GT

Cette nouvelle expertise porte uniquement sur deux études de toxicité orale subchronique pendant 90 jours chez le rat mises en œuvre avec des grains de maïs DAS-40278-9.

¹ Les deux autres événements parentaux à l'origine du maïs NK603xT25xDAS-40278-9 ont reçu plusieurs avis successifs dont deux avis de l'Afssa les 5 et 13 janvier 2004 pour le maïs NK603 (saisines 2003-SA-0242 et 2003-SA-0401) (Afssa, 2004 a et b), un avis de l'Anses le 29 novembre 2013 pour le maïs T25 (saisine 2013-SA-0185) (Anses, 2013) et un avis de l'Anses le 7 octobre 2015 pour le maïs NK603xT25 (saisine 2015-SA-0155) (Anses, 2015). Le maïs à événements empilés NK603xT25xDAS-40278-9 (dossier n° EFSA-GMO-NL-2019-164) ne fera pas l'objet d'un avis de l'Anses.

L'étude de toxicité orale subchronique réalisée avec le maïs DAS-40278-9 étant présentée dans le cadre du dossier du maïs MON89034x1507xMIR162xNK603xDAS-40278-9 (dossier n° EFSA-GMO-NL-2018-151) déposé en 2018, le Règlement d'exécution (UE) n° 503/2013 s'applique, de même que les recommandations de l'Anses (2011 b), du Comité scientifique de l'EFSA (2011) et de l'EFSA (2010, 2014). Cette étude a été réalisée selon un protocole s'appuyant sur la ligne directrice OCDE 408 (1998) et selon les Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL).

Les données de la deuxième étude de toxicité sont incomplètes, au sens des exigences susmentionnées, car provenant d'un article scientifique et ont donc été utilisées dans l'expertise en complément de la première étude.

L'étude de toxicité orale subchronique chez le rat réalisée avec le maïs DAS-40278-9 présente dans le dossier sur le maïs MON89034x1507xMIR162xNK603xDAS-40278-9 (dossier n° EFSA-GMO-NL-2018-151) a été conduite en 2015. Les données brutes sont présentées sous format de fichier pdf difficilement exploitable ; le programme de calcul n'est pas fourni.

Six groupes de 12 rats mâles et 12 rats femelles, souche Sprague-Dawley [CrI :CD (SD)], ont été nourris avec des régimes alimentaires contenant :

- 33 % (p/p) de grains broyés de maïs de la variété génétiquement modifiée DAS-40278-9,
- 11 % (p/p) de grains broyés de maïs de la variété génétiquement modifiée DAS-40278-9 auxquels s'ajoutent 22 % de maïs quasi-isogénique non génétiquement modifié,
- 33 % (p/p) de grains broyés de maïs quasi-isogénique non génétiquement modifié,
- 33 % (p/p) de grains broyés de maïs de 3 variétés commerciales non génétiquement modifiées, Master's choice, Blue river et Pioneer.

Le maïs DAS-40278-9 utilisé dans cette étude a été traité avec deux herbicides d'intérêt, quinalofop (famille des AOPP) et 2,4-D. Les analyses réalisées sur les aliments distribués aux différents groupes d'animaux montrent qu'ils sont équivalents sur le plan nutritionnel et en termes de teneurs en contaminants. Les données individuelles de l'étude sont présentées.

L'étude de toxicité subchronique conduite avec l'aliment complet chez le rat n'a pas permis de mettre en évidence d'effets toxiques imputables au traitement, dans les conditions de l'étude, ni de modifications macroscopiques ou histologiques imputables au traitement mais le nombre d'animaux mis en œuvre (12 rats/groupe/sexe) est insuffisant au regard des recommandations de l'Anses (2011 b) et du Comité scientifique de l'EFSA (2011).

Les données historiques fournies ne sont pas utilisables. Seules des gammes de données générées à partir de sept études réalisées entre 2012 et 2015 sont mentionnées et il n'est pas indiqué si ces études ont été réalisées dans le centre investigateur.

Le GT « Biotechnologie » considère que le calcul de puissance basé sur Rhomberg *et al.* (2007) proposé par le pétitionnaire n'est pas valide. En effet, ce calcul n'est effectué que pour huit paramètres et les tailles d'effets choisies par le pétitionnaire sans qu'il les justifie (par exemple 200 % pour le cholestérol, 200 % pour la phosphatase alcaline ou 50 % pour la créatinine) ne sont pas considérées comme appropriées. Pour information, l'US EPA (2002) indique que de manière générale, les tailles d'effets doivent être comprises entre 10 et 25 %.

Le GT « Biotechnologie » recommande que les mesures longitudinales du poids soient testées avec un modèle mixte incluant le temps (Anses, 2011 b).

Zou *et al.* (2018) présentent les résultats d'une deuxième étude de toxicité orale subchronique chez le rat pendant 90 jours réalisée avec des grains de maïs génétiquement modifiée DAS-40278-9. Cette étude est indépendante de la première étude². L'article indique qu'elle a été réalisée selon un protocole s'appuyant sur la ligne directrice OCDE 408 (1998) et selon les Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL).

Sept groupes de 10 rats mâles et 10 rats femelles, souche Sprague-Dawley (Vital river), ont été nourris avec des régimes alimentaires contenant :

- des grains broyés de maïs de la variété génétiquement modifiée DAS-40278-9, trois taux d'incorporation différents testés, 50 %, 25 % et 12,5 %,
- des grains broyés de maïs quasi-isogénique non génétiquement modifié, 7SH3821xHHB, trois même taux d'incorporation différents testés, 50 %, 25 % et 12,5 %,
- un régime témoin.

Il n'est pas indiqué si le maïs DAS-40278-9 utilisé dans cette étude a été traité avec les herbicides d'intérêt. Les analyses réalisées sur les aliments distribués aux différents groupes d'animaux montrent qu'ils sont équivalents sur le plan nutritionnel.

Cette deuxième étude de toxicité subchronique mettant en œuvre jusqu'à 50 % de grains de maïs dans la ration ne révèle pas d'effet toxique imputable au traitement, dans les conditions de l'étude, ni de modifications macroscopiques ou histologiques imputables au traitement. Toutefois, seuls les valeurs moyennes et écarts-types des paramètres pour chaque traitement sont présentés. Les données individuelles ne sont pas disponibles, les données historiques ne sont pas présentées et le nombre d'animaux (10 rats/groupe/sexe) mis en œuvre n'est pas justifié par un calcul de puissance. Les données de cette deuxième étude issue d'un article scientifique n'ont donc pas pu faire l'objet d'une expertise détaillée par le GT « Biotechnologie ».

Conclusions du Groupe de travail « Biotechnologie »

En raison d'un trop faible nombre d'animaux mis en œuvre, d'un calcul de puissance statistique non satisfaisant et de la non-fourniture de toutes les données historiques, le GT « Biotechnologie » n'est pas en mesure de se prononcer sur la sécurité du maïs DAS-40278-9 sur la base de l'étude de toxicité orale subchronique pendant 90 jours présente dans le dossier sur le maïs MON89034x1507xMIR162xNK603xDAS-40278-9 (dossier n° EFSA-GMO-NL-2018-151) et de l'article scientifique (Zou *et al.*, 2018).

Les résultats des deux études de toxicité subchronique pendant 90 jours chez le rat ne permettent donc pas de lever les réserves exprimées à ce sujet dans l'avis initial de l'Anses (Anses, 2011 a).

² Les auteurs sont membres de "Beijing Advanced Innovation Center for Food Nutrition and Human Health, College of Food Science and Nutritional Engineering, China Agricultural University, Beijing", de "Beijing Laboratory for Food Quality and Safety, College of Food Science and Nutritional Engineering, China Agricultural University, Beijing" et du "Key Laboratory of Safety Assessment of Genetically Modified Organism (Food Safety), Ministry of Agriculture, Beijing". Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt (annexe A de l'article).

La variété de maïs DAS-40278-9 a été développée par Dow AgroSciences. Pour réaliser cette étude, les grains de maïs de la variété DAS-40278-9 et de la variété isogénique ont été fournis par le "Ministry of Agriculture (MOA) Science and Technology Development Center". L'étude de toxicité orale subchronique pendant 90 jours chez le rat a été conduite par "Supervision, Inspection and Testing Center of Genetically Modified Organisms Food Safety, Ministry of Agriculture (Beijing, China)". Les remerciements de l'article indiquent "We are grateful to Dow AgroSciences and Corteva Agriscience™ Agriculture Division of DowDuPont™ for their critical review of the manuscript".

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail endosse les conclusions du GT « Biotechnologie ». L'agence note, bien que les études de toxicité subchronique analysées n'ont pas mis en évidence d'effets toxiques imputables au traitement, et que celles-ci aient été menées selon des protocoles BPL que des éléments sont considérés comme manquants par les experts du GT au regard des exigences du Règlement d'exécution (UE) n° 503/2013 et que ceci ne leur permet pas de se prononcer sur la sécurité du maïs DAS-40278-9. De ce fait, l'Anses n'est pas en mesure de lever les réserves exprimées dans son avis antérieur (Anses, 2011 a).

Roger Genet

MOTS-CLES

OGM, maïs DAS-40278-9, tolérance au 2,4D, tolérance aux AOPP, AAD-1

GMO, DAS-40278-9 maize, 2,4D tolerance, AOPP tolerance, AAD-1

BIBLIOGRAPHIE

Afssa. 2004 a. Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) du 5 janvier 2004 relatif à l'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 (dossier C/ES/00/01). Saisine n° 2003-SA-0242.

Afssa, 2004 b. Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) du 13 janvier 2004 relatif à l'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° 258/91. Saisine n° 2003-SA-0401.

Anses. 2011 a. Avis de l'Agence nationale de la sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) du 7 juin 2011 relatif à un dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché du maïs génétiquement modifié DAS-40278-9, développé pour être tolérant à certains herbicides, pour l'importation, la transformation ainsi que l'utilisation en alimentation humaine et animale de cet OGM, au titre du règlement (CE) n°1829/2003 (dossier n°EFSA-GMO-NL-2010-89)

Anses. 2011 b. 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, 95 pages.

Anses. 2013. Avis de l'Agence nationale de la sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) du 29 novembre 2013 relatif à une évaluation de certaines données complémentaires du dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché des maïs génétiquement modifiés T25 (dossier n°EFSA-GMO-NL-2007-46). Saisine 2013-SA-0185

Anses. 2015. Avis de l'Agence nationale de la sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) du 7 octobre 2015 relatif à l'évaluation des données complémentaires relatives au maïs génétiquement modifié NK603 x T25 (dossier n° EFSA-GMO-NL-2010-80). Saisine 2015-SA-0155

Décision d'exécution (UE) 2017/1212 de la Commission du 4 juillet 2017 autorisant la mise sur le marché de produits contenant du maïs génétiquement modifié DAS-40278-9, consistant en ce maïs ou produits à partir de celui-ci, en application du règlement (CE) no 1829/2003 du Parlement européen et du Conseil sur les denrées alimentaires et les aliments pour animaux génétiquement modifiés. JO L 173 du 6.7.2017, pp. 43-46.

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

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

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

EFSA. 2014. "Explanatory statement for the applicability of the Guidance of the EFSA Scientific Committee on conducting repeated-dose 90-day oral toxicity study in rodents on whole food/feed for GMO risk assessment." *EFSA Journal* 12 (10): 3871, 25 pp.

EFSA Scientific Committee. 2011. "Guidance on conducting repeated-dose 90-day oral toxicity study in rodents on whole food/feed." *EFSA Journal* 9 (12): 2438, 21 pp.

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

OCDE. 1998. « Essai n° 408: Toxicité orale à doses répétées - rongeurs: 90 jours », Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques, Section 4, Éditions OCDE, Paris.

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.

Rhomberg LR, Baercke K, Blancato J, Bus J, Cohen S, Conolly R, Dixit R, Doe J, Ekelman K, Fenner-Crisp P, Harvey P, Hattis D, Jacobs A, Jacobson-Kram D, Lewandowski T, Liteplo R, Pelkonen O, Rice J, Somers D, Turturro A, West W et Olin S. 2007. Issues in the design and interpretation of chronic toxicity and carcinogenicity studies in rodents: approaches to dose selection. *Critical Reviews in Toxicology*. 37:729-837

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

Zou S, Lang T, Liu X, Huang K, He X. 2018. « Safety evaluation of genetically modified DAS-40278-9 maize in a subchronic rodent feeding study". *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 96, 146-152.