

Maisons-Alfort, le 7 mars 2003

## AVIS

**de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments  
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**

LE DIRECTEUR GÉNÉRAL

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a été saisie le 31 janvier 2003 par la Direction générale de l'alimentation d'une demande d'avis 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 relative à la dissémination volontaire d'organismes génétiquement modifiés dans l'environnement - partie C-article 15. Le dossier a été déposé pour l'évaluation initiale auprès des Autorités compétentes espagnoles sous la référence [C/ES/00/01].

Cette demande de mise sur le marché porte sur une lignée de maïs tolérante au glyphosate obtenue par introduction de deux gènes permettant l'expression de deux protéines CP4 EPSPS et CP4 EPSPS L214P. Ce maïs est destiné à l'alimentation animale.

Après consultation du Comité d'experts spécialisé "Biotechnologie", réuni le 6 mars 2003, l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments émet l'avis suivant.

### **Informations relatives à la modification génétique et à la plante génétiquement modifiée**

Considérant que la construction introduite est constituée de deux gènes en tandem permettant l'expression de deux protéines CP4 EPSPS et CP4 EPSPS L214P impliquées dans la tolérance au glyphosate, que le premier gène est contrôlé par le promoteur de l'actine de riz, le second par le promoteur 35S du virus de la mosaïque du chou-fleur, et que dans le génome du maïs, il y a une seule insertion et cette insertion contient une seule construction ;

Considérant que deux changements de nucléotides sont observés dans le second gène, présents dès la transformation initiale, que le premier de ces nucléotides correspond à une mutation silencieuse et que le second entraîne la substitution d'un acide aminé en position 214 : la leucine est remplacée par une proline ;

Considérant que les éléments bordures de l'insertion ont été analysés (307 bp (paires de bases) en 5' amont et 497 bp en 3' aval) et que 3 bp ont disparues du génome du maïs lors de l'insertion ;

Considérant cependant qu'il n'y a pas d'information indiquant si la séquence en amont (307 bp) et en aval (497 bp) de l'insertion correspond ou non à une séquence transcrite ;

Considérant qu'un produit de transcription ayant été observé, correspondant à une séquence partant de l'insert et se prolongeant sur la partie génomique 3', une bioanalyse

aurait du être réalisée sur les séquences 5' en amont et en 3' de l'insert comme étant une seule séquence telle qu'elle existe dans le maïs non transgénique ;

Considérant que l'intégrité de la construction introduite a été vérifiée ainsi que la stabilité de la construction dans la plante au cours de 5 générations ;

#### **Informations relatives à la composition chimique du maïs grain et de la plante entière et à sa qualité nutritionnelle**

Considérant que de nombreux essais de culture ont été effectués en 1997, 1998 et 1999 (38 essais sur un à trois sites différents), dont 4 essais dans le Nord et le Sud de la France et en Italie ;

Considérant que le grain a été analysé comparativement à un produit issu de variété témoin non transgénique et que les données disponibles concernent : humidité, protéine brute, matière grasse, cendres, ADF, NDF, acides aminés, acides gras, calcium, cuivre, fer, magnésium, manganèse, phosphore, potassium, sodium, zinc, acide phytique et facteurs anti-trypsiques ;

Considérant que la plante entière a été analysée comparativement à un produit issu de variété témoin non transgénique et que les données disponibles concernent : humidité, protéine brute, matière grasse, cendres, hydrates de carbone par différence, ADF<sup>1</sup> et NDF<sup>2</sup> ;

Considérant que l'analyse des données brutes et des moyennes entre sites permet de conclure à une composition chimique comparable et à une équivalence en substance, excepté l'addition de la séquence d'ADN et des deux protéines codées par cette séquence ;

Considérant, de plus, que les niveaux des métabolites végétaux secondaires recherchés dans le grain, notamment du furfural (concentration inférieure au seuil de détection), ne présentant pas de différence comparés à ceux observés dans le grain issu de lignée non transgénique ou commerciale, est une indication supplémentaire de sécurité du produit ;

#### **Information relative à l'utilisation de maïs portant l'événement de transformation NK 603**

Considérant que selon le procédé de transformation appliqué initialement au maïs (voie sèche ou humide), des produits différents sont obtenus, destinés à l'alimentation animale mais également des sous-produits tels que le "corn gluten feed" ou le tourteau de germes destinés à l'alimentation animale ;

Considérant qu'au regard des données de composition nutritionnelle, la composition des produits dérivés de maïs portant l'événement de transformation NK 603 ne devrait pas être altérée lors de leur fabrication puisque ces maïs n'ont pas été réalisés pour modifier leur composition ou leurs caractéristiques à des fins de transformation industrielle ;

<sup>1</sup> ADF : résidu après hydrolyse par l'acide sulfurique en présence de fibres

<sup>2</sup> NDF : teneur en paroi cellulaire estimée par le résidu obtenu à la suite d'un traitement contenant un détergent

**Informations sur les niveaux d'expression, la dégradation *in vitro* et le potentiel allergénique des protéines CP4 EPSPS et CP4 EPSPS L214P**

Considérant que les deux protéines CP4 EPSPS et CP4 EPSPS L214P sont exprimées en quantité deux fois plus faible dans le grain (10,9 µg/g poids frais) que dans le fourrage (25,6 µg/g poids frais) de la plante génétiquement modifiée et qu'elles représentent dans le grain au plus 0,01 % des protéines totales ;

Considérant que ces deux protéines, soumises à des tests de digestion protéolytique *in vitro*, sont dégradées en moins de 15 secondes (modèle fluide gastrique simulé) et en moins de 10 minutes (modèle fluide intestinal simulé) ;

Considérant que le caractère allergénique a été évalué sur la base de recherche d'identité de séquences protéiques portant sur 8 acides aminés consécutifs et qu'aucune similarité n'a été observée entre la structure primaire des protéines CP4 EPSPS et CP4 EPSPS L214P et celles des protéines connues comme étant des allergènes ;

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

**Etude de toxicité et de tolérance chez le rat**

Considérant que la protéine CP4 EPSPS, synthétisée chez *E. coli* a déjà fait l'objet d'une étude de toxicologie aiguë chez la souris en vue de l'autorisation (1995/96) de la dissémination du soja résistant au glyphosate et qu'aucun effet toxique aigu n'a été observé ;

Considérant qu'une étude a été réalisée durant 90 jours en 2001 sur des rats des deux sexes (20 rats de chaque sexe/traitement) en vue d'étudier l'effet de deux taux d'incorporation (11 et 33 %) du maïs grain NK 603 en comparaison avec un maïs "isogénique" et 6 autres variétés de maïs ;

Considérant que les performances de croissance des animaux, la quantité d'aliment ingéré et des paramètres urinaires et sanguins ont été mesurés au cours de l'étude, qu'à l'abattage (sacrifice après 90 jours), des observations sur les propriétés coagulantes du sang, un examen macroscopique de 8 organes (poids frais) ainsi qu'un examen histologique microscopique sur 18 organes (digestifs, génitaux, glandulaires, reproducteurs) ont été effectués ;

Considérant qu'il est indiqué qu'aucun paramètre observé ne diffère significativement entre les rats témoins et ceux recevant l'aliment à base de maïs transgénique, mais que, toutefois, aucune donnée chiffrée concernant cette étude ne figure dans le dossier ;

Considérant, de plus, qu'on peut légitimement s'interroger sur les taux d'incorporation choisis de 11 et 33 % dans la ration alors qu'il est possible d'en incorporer 60 % sans difficulté ;

**Etude de tolérance et de valeur alimentaire chez l'animal cible**

Considérant qu'une étude a été réalisée sur des poulets en croissance des deux sexes pendant 42 jours, consistant à étudier l'effet d'une alimentation contenant le maïs NK 603 et 6 autres variétés de maïs en comparant les performances de croissance, d'efficacité et de composition des muscles pectoraux et de la jambe ;

Considérant, toutefois, que le taux d'incorporation du maïs dans l'aliment et le nombre d'animaux par traitement ne sont pas fournis ;

Considérant qu'aucune différence significative n'ayant été observée entre les résultats obtenus pour le maïs NK 603 et les autres variétés de maïs, on peut donc conclure à l'équivalence alimentaire de la nouvelle plante,

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments estime que :

- compte tenu qu'un produit de transcription est observé correspondant à une séquence partant de l'insert et se prolongeant sur la partie génomique 3', il conviendrait de disposer de l'analyse des séquences 5' en amont et 3' en aval de l'insert, comme étant une seule séquence telle qu'elle existe dans le maïs non transgénique ; ceci permettrait de s'assurer que l'insertion ne s'est pas faite dans une séquence codante ou régulatrice ;
- concernant l'étude de tolérance chez le rat, il conviendrait de disposer des résultats d'analyse de cette étude et de leurs traitements statistiques. En effet, bien qu'il soit affirmé qu'aucun paramètre observé ne diffère significativement entre les rats témoins et les rats recevant l'aliment génétiquement modifié, en l'absence des résultats d'analyse, cette conclusion ne peut être retenue comme telle ;
- concernant l'étude sur poulets en croissance, il conviendrait de disposer des compléments d'informations suivants sur le protocole expérimental : nombre d'animaux inclus dans l'étude et composition des régimes alimentaires.

En l'absence des informations indiquées ci-dessus, l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments ne peut rendre un avis scientifiquement fondé concernant la sécurité sanitaire d'une consommation animale du maïs NK 603 et de ses dérivés.

**Martin HIRSCH**