

Maisons-Alfort, le 6 mai 2004

## AVIS

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

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a été saisie le 21 avril 2004 par la Direction générale de l'alimentation d'une demande d'avis sur **les compléments d'information en réponse aux objections des Etats membres** relatifs à la 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 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 n°C/ES/01/01. Compte tenu des délais de consultation des Etats membres prévus par les dispositions de la directive, une réponse est attendue pour le 6 mai 2004<sup>1</sup>.

Cette demande de mise sur le marché porte sur une lignée de maïs obtenue par introduction de deux gènes permettant l'expression de deux protéines, la protéine CRY1F conférant la résistance à certains lépidoptères et à la chrysomèle et la protéine PAT conférant la tolérance à un herbicide, le glufosinate d'ammonium. Ce maïs est destiné à l'alimentation animale.

#### Contexte

Dans son avis du 17 octobre 2003, l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments avait estimé qu'en se fondant sur les résultats présentés, la consommation de maïs de la lignée TC 1507 par les animaux ne présentait pas de risques nutritionnels.

Elle avait souligné cependant qu'il serait souhaitable que les bioanalyses déjà effectuées soient complétées par la bioanalyse des régions bordures (séquences génomiques en 5' et 3' au point d'insertion avec la séquence réellement insérée), ce qui permettrait de vérifier l'absence de synthèse de peptides putatifs codés par ces régions (côtés 5' et 3'). De plus, une étude sur la tolérance au maïs sous forme de plante entière ou ensilée pourrait être réalisée sur des animaux herbivores afin de confirmer les résultats observés chez le rat et chez le poulet avec le grain. Dans la mesure où des traitements au glufosinate seraient appliqués à ce maïs, cette étude de tolérance sur des animaux herbivores devrait inclure des lots d'animaux nourris avec la plante entière traitée avec cet herbicide.

Après consultation des experts du Comité "Biotechnologie", l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments émet l'avis suivant.

<sup>1</sup> Alors que les délais de consultation prévus pour les Etats membres sont déjà courts (45 jours), il n'a été laissé que 15 jours à l'Afssa pour examiner ces compléments d'information, compte tenu des délais de transmission du dossier.

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

Considérant que :

- le dossier complémentaire donne la séquence totale du transgène tel qu'inséré dans le génome du maïs hôte ;
- les bioanalyses<sup>2</sup> des séquences bordures côté 3' et côté 5' confirment l'absence de séquences promotrices ou de terminaison qui, si elles existaient, permettraient la traduction peptidique d'ORF (Open Reading Frame) potentielles ; de plus, si ces peptides putatifs étaient malgré tout synthétisés à partir de ces ORF potentielles, ils ne présentent pas d'identité significative avec des séquences protéiques connues ;
- en excisant "*in silico*" l'ensemble de la séquence insérée, la bioanalyse montre une homologie de séquence avec le génome du maïs hôte non transformé, ce qui permet de conclure que la séquence insérée est localisée dans une région appartenant bien au génome du maïs et ne présentant pas d'identités significatives avec des protéines connues ;

Considérant que l'ensemble des données disponibles relatives à l'insertion de l'événement TC 1507 dans le génome du maïs (bioanalyses et données fournies dans le dossier initial) permet d'estimer qu'il est improbable que d'éventuels effets inattendus soient liés à cette insertion dans le génome ;

### Informations relatives au glufosinate<sup>3</sup> et à son métabolisme dans la plante génétiquement modifiée

Considérant que le glufosinate d'ammonium est autorisé sur des plantes génétiquement modifiées dans 6 pays : Canada (maïs et colza), USA (maïs et soja), Allemagne, Portugal, Argentine et Roumanie (maïs) ;

Considérant que les résidus suivants de l'herbicide et de ses dérivés ont été identifiés dans les plantes tolérantes à l'herbicide :

- le glufosinate non transformé,
- le N Acétyl-L-glufosinate (NAG), métabolite majeur dégradable en 2-méthylphosphinico-acetic acid (chez tomate, soja, maïs fourrage),
- le 3-Méthyl phosphinico-propionic acid (MPP) ;

Considérant que, lors de la mise sur le marché de cet herbicide aux Etats-Unis, la limite maximale de résidus (LMR) (résidus totaux) a été fixée à 0,2 mg/kg dans le maïs grain avec un délai minimum avant récolte de 70 jours et à 4 mg/kg dans le fourrage ;

Considérant que des essais ont été réalisés aux Etats-Unis sur 6 sites différents avec le maïs TC 1507 traité au glufosinate (application conformément aux prescriptions du fabricant), que les teneurs en résidus totaux (glufosinate + NAG + MPP) mesurées dans le grain sont inférieures ou égales à la limite de quantification<sup>4</sup> et que dans la plante entière (fourrage) les teneurs sont variables selon les sites, comprises entre 0,062 et 1,40 mg/kg de poids frais ;

Considérant que les résidus de glufosinate<sup>5</sup> ne sont pas détectables dans la viande des ruminants, le lait et les œufs ;

Considérant que ces résultats montrent que les résidus de glufosinate et de ses dérivés aux teneurs mesurées dans le maïs grain portant l'événement de transformation TC 1507 ne peuvent présenter un risque toxique pour la santé ;

### Information sur la sécurité et la valeur nutritionnelle de la plante entière

Considérant que la sécurité et la valeur nutritionnelle globales de la plante entière de maïs issue de l'événement TC 1507 ont été évaluées en comparaison avec une lignée isogénique chez la

<sup>2</sup> Les bioanalyses des séquences bordures à la jonction avec le génome du maïs hôte ont été réalisées par le rapporteur.

<sup>3</sup> Le glufosinate est un sel d'ammonium du DL homoalanin-4-y (methyl) phosphinic acid, utilisé comme herbicide. Il agit en inhibant la glutonic synthase (GS), conduisant à la destruction des plantes traitées par accumulation de l'ammoniac produit par l'assimilation des nitrates et par la photorespiration.

<sup>4</sup> Limite de quantification : 0,05 mg/kg, limite de détection : 0,015-0,019 mg/kg

<sup>5</sup> Avis du Comité scientifique des plantes relatif à l'évaluation du maïs Bt11 (SCF 10 February 1998)

vache laitière à partir d'une ration mixte composée d'ensilage de plante entière et de grain de la même variété ;

Considérant que le protocole mis en place portait sur 20 vaches homogènes en deuxième lactation, soumises à deux périodes d'alimentation successives de 28 jours séparées par une semaine d'adaptation, les animaux étant affectés aux traitements selon un dispositif en carré latin ;

Considérant que les analyses réalisées dans l'ensilage et dans le grain ont montré que la protéine CRY1F était détectée dans les seuls maïs TC1507 et que la recherche de 15 mycotoxines a mis en évidence la présence uniquement de déoxynivalénol (DON) à 1 mg/kg dans le grain et l'ensilage et de fumonisines à 3 mg/kg dans le grain, ces taux étant inférieurs aux limites maximales tolérées dans l'alimentation animale fixées respectivement à 5 mg/kg par la FAO<sup>6</sup> et à 30 mg/kg par la FDA<sup>7</sup> pour les animaux allaitants ;

Considérant que l'analyse statistique des résultats obtenus ne fait pas apparaître de différence significative entre les traitements à partir des paramètres suivants :

- le poids vif, l'état corporel, la température, le rythme cardiaque et respiratoire ainsi que la quantité d'aliment consommée ;
- le niveau de production laitière (5 paramètres) ;
- la composition du lait (10 paramètres) ;
- les paramètres de biochimie clinique (n=20) et les données hématologiques (n=20) ;
- la teneur du lait en urée, en cellules somatiques.

Considérant que la protéine Cry1F recherchée par la méthode ELISA dans le lait des animaux 7 jours avant le début de l'expérimentation, au début, et à la fin de la 1<sup>ère</sup> et de la 2<sup>ème</sup> période d'alimentation n'a pas été détectée dans tous les échantillons de lait prélevés sauf pour un animal chez qui une réaction positive a été obtenue dès 7 jours avant le début de l'expérimentation et pendant toute la durée d'expérimentation sans changement de concentration quel que soit l'aliment administré,

**L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments estime qu'en se fondant sur les résultats présentés dans le dossier initial et ceux apportés dans les compléments d'information, notamment sur la construction génétique (résultats des bioanalyses), sur le métabolisme du glufosinate dans le maïs grain TC 1507 et sur l'étude d'alimentarité de vaches laitières nourries avec du maïs grain et la plante entière, la consommation de maïs de la lignée TC 1507 par les animaux présente le même niveau de sécurité sanitaire que la consommation de maïs non génétiquement modifié.**

Martin HIRSCH

<sup>6</sup> FAO Worldwide regulations for mycotoxins, Food and Nutrition, 1997.

<sup>7</sup> US Food and Drug Administration: Guidance for industry, Fumonisin levels in human food and animal feeds. June 6, 2000.