

Maisons-Alfort, le 3 mai 2007

## AVIS

**de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments  
relatif à un dossier d'autorisation de mise sur le marché  
d'un maïs génétiquement modifié MON 88017 x MON 810  
tolérant à un herbicide et résistant à des insectes,  
pour l'importation et l'utilisation en alimentation humaine et animale de grains  
et de ses produits dérivés, au titre du règlement (CE) n° 1829/2003**

LA DIRECTRICE GÉNÉRALE

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a été saisie le 28 février 2007 par la Direction générale de concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) d'une demande d'avis sur un dossier d'autorisation de mise sur le marché d'un maïs génétiquement modifié MON 88017 x MON 810 tolérant à un herbicide et résistant à des insectes, pour l'importation et l'utilisation en alimentation humaine et animale de grains et de ses produits dérivés, au titre du règlement (CE) n° 1829/2003 (dossier n°EFSA/CZ/2006/33).

Conformément au Règlement (CE) n° 1829/2003, notamment aux articles 6 et 18, l'Autorité européenne de sécurité des aliments (AESA) est chargée de procéder à l'évaluation des dossiers concernant les denrées alimentaires et les aliments pour animaux, génétiquement modifiés et de rendre un avis à la Commission européenne. L'AESA a cependant décidé de permettre aux Etats-membres de faire connaître leurs observations sur le dossier initial. C'est dans ce cadre que la DGCCRF a sollicité l'avis de l'Afssa.

Après consultation du Comité d'expert spécialisé "Biotechnologie", réuni le 19 avril 2007, l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments émet l'avis suivant.

**(A) Information générale**

Cette demande d'autorisation de mise sur le marché concerne un maïs hybride génétiquement modifié MON 88017 x MON 810 obtenu par croisement conventionnel de deux lignées, l'une portant la tolérance au glyphosate et la résistance à certains coléoptères (*Diabrotica* spp) et l'autre, la résistance à certains lépidoptères (*Ostrinia nubilalis* et *Sesamia* spp). Cette demande porte sur le grain et ses produits dérivés destinés à la consommation humaine et animale. Elle ne concerne pas la mise en culture de MON 88017 x MON 810 dans l'Union européenne.

Le maïs MON 88017 a fait l'objet d'un avis de l'Afssa le 4 avril 2007. Il présente les mêmes caractéristiques que le maïs hybride MON 863 x NK 603 qui a été évalué par l'AESA (*The EFSA Journal* 2005, 255, 1-21). Les maïs portant la modification génétique MON 863 sont autorisés en alimentation humaine (Décision de la CE du 13 janvier 2006) et animale (Décision de la CE du 8 août 2005). Les maïs portant la modification génétique NK 603 sont autorisés en alimentation humaine (Décision de la CE du 3 mars 2005) et animale (Décision de la CE du 19 juillet 2004). Le maïs MON 810 est autorisé à la culture et à la consommation humaine et animale depuis 1998.

**(C.) Informations relatives à la modification génétique**

(1) Considérant que l'hybride MON 88017 x MON 810 est obtenu par croisement conventionnel de MON 88017 et MON 810 (lignées homozygotes pour les caractères

considérés) et que l'hybride a hérité des deux événements MON 88017 et MON810 de chacune des lignées parentales ;

- **MON 88017** a été obtenu par transformation à l'aide d'une souche désarmée d'*Agrobacterium tumefaciens* (souche ABI) portant un vecteur de transformation PV-ZMIR39 fonctionnant en système binaire. Le vecteur de transformation PV-ZMIR39 comporte notamment l'ADN-T qui comprend les séquences *cry3Bb1* et *cp4 epsps* conférant respectivement la résistance à certains insectes (coléoptères) et la tolérance à un herbicide, le glyphosate, ainsi que les éléments de régulation permettant le contrôle de leur expression (séquence promotrice et terminateur) ;
- **MON 810** a été obtenu par biolistique à l'aide des fragments plasmidiques de PV-ZMBK07 et PV-ZMGT10 afin d'introduire le gène *cry1Ab* qui confère la résistance à certains insectes (lépidoptères) ;

(2) Considérant que la **lignée parentale MON 88017** contient les séquences (optimisées dans le contexte végétal) qui codent et régulent l'expression des gènes *cry3Bb1* et *cp4 epsps* :

- **Cassette *ctp2-cp4 epsps*** : le gène *cp4 epsps* (origine: *Agrobacterium sp.*) est précédé par la séquence *ctp2* (origine : *Arabidopsis thaliana*) qui code pour un peptide d'adressage dans les chloroplastes.

La cassette *ctp2-cp4 epsps* est sous le contrôle d'une part de la région promotrice de la séquence de l'actine 1 du riz qui contient le promoteur (P-ract1) et le premier intron (ract1) et d'autre part de la séquence de terminaison du gène de la nopaline synthétase, NOS 3' d'*Agrobacterium tumefaciens* ;

- **Cassette *cry3Bb1*** : le gène *MON 88017 cry3Bb1*, variant synthétique du gène *cry3Bb1* issu de *Bacillus thuringiensis* subsp. *Kumamotoensis*, est sous le contrôle d'une part du promoteur P-e35S porteur de 2 séquences "enhancer" (origine : virus de la mosaïque du chou fleur), suivi de la séquence leader wt CAB du blé et de l'intron (*ract1*) et d'autre part de la séquence de terminaison *tahsp17 3'* issue du blé.

La protéine Cry3Bb1 (653 acides aminés) codée par le gène *MON 88017 cry3Bb1* diffère par 6 acides aminés par rapport à la protéine native Cry3Bb1 (652 acides aminés). Elle présente donc avec la protéine native plus de 95% d'homologie et 99,8% d'identité avec la protéine Cry3Bb1 présente dans MON 863 ;

Considérant que la **lignée parentale MON 810** contient les séquences (optimisées dans le contexte végétal) qui codent et régulent l'expression du gène *cry1Ab* :

- **Cassette *cry1Ab*** : le gène *cry1Ab* tronqué (origine : *Bacillus thuringiensis* subsp. *kurstaki*) est sous le contrôle du promoteur P-e35S porteur de 2 séquences "enhancer" (origine : virus de la mosaïque du chou fleur), suivi de l'intron *Zmhs70* issu du maïs ;

**(D) Informations relatives à la plante génétiquement modifiée**

(2) Considérant que des hybridations de type Southern ont été réalisées et que l'analyse de ces hybridations permet de façon convaincante de montrer que les inserts présents chez MON 88017 x MON 810 correspondent bien aux inserts hérités de chacun des parents. La structure moléculaire des inserts de MON 88017 et MON 810 a été préservée chez l'hybride après le croisement conventionnel avec les lignées parentales homozygotes ;

Considérant que chaque événement MON 88017 et MON 810 contient une seule copie du fragment introduit et que chez l'hybride, ces événements se retrouvent sur des chromosomes différents dans le génome nucléaire du maïs ;

Considérant que l'hybride ayant été obtenu de manière conventionnelle, il n'y a pas eu de modifications génétiques additionnelles réalisées et que l'hybride a conservé les caractéristiques moléculaires de chacune des lignées parentales (ADN introduit et régions bordures de chacune des insertions) ;

Considérant cependant que, comme indiqué dans l'avis de l'Afssa du 4 avril 2007, aucune information n'est fournie pour préciser si l'évènement MON 88017 est intégré dans une région fonctionnelle ou non du génome du maïs ;

(3) **Informations relatives à l'expression des produits de gène**

Considérant que les teneurs en protéines Cry1Ab, Cry3Bb1 et CP4 EPSPS ont été mesurées par la méthode ELISA dans les feuilles et les racines de maïs MON 88017 x MON 810, de MON 88017 et de maïs témoin, à différents stades de croissance, prélevés sur des plantes cultivées conjointement aux Etats-Unis sur 3 sites en 2002 ;

Considérant que les résultats montrent que les teneurs en protéine Cry1Ab exprimée dans MON 88017 x MON 810 sont comparables à celles mesurées dans MON 810 et que les teneurs en Cry3Bb1 et CP4 EPSPS exprimées dans l'hybride sont comparables à celles mesurées dans la lignée parentale MON 88017 ;

Considérant que les teneurs en protéines Cry3Bb1, CP4 EPSPS et Cry1Ab mesurées dans l'hybride MON 88017 x MON 810 par la méthode ELISA dans divers tissus (pollen, grains, tige et racines sénescents) prélevés sur des plantes cultivées aux Etats-Unis en 2002 sont comparables entre l'hybride et les lignées parentales MON 88017 pour Cry3Bb1 et CP4 EPSPS et MON 810 pour Cry1Ab (tableau 1) ;

**Tableau 1** : Teneurs moyennes en protéine Cry3Bb1, CP4 PSPS et Cry1Ab mesurées dans des plantes non traitées au glyphosate, exprimées en µg/g de poids frais de tissu

Tissu	MON88017 Teneur en Cry3Bb1 (µg/g poids frais, écart- type, gamme)	MON88017x MON810 Teneur en Cry3Bb1 (µg/g poids frais, écart-type, gamme)	MON88017 Teneur en CP4 EPSPS (µg/g poids frais, écart-type, gamme)	MON88017x MON810 Teneur en CP4 EPSPS (µg/g poids frais, écart-type, gamme)	MON810 Teneur en Cry1Ab (µg/g poids frais, écart-type, gamme)	MON88017x MON810 Teneur en Cry1Ab (µg/g poids frais, écart-type, gamme)
Pollen	14 (2,5) [11-20]	16 (3,5) [0,020-19]			0,090	0,090
Tige	27 (5,5) [22-39]	29 (6,8) [20-43]	16 (2,1) [12-19]	15 (2,8) [11-21]	4,2 (1,0) [2,3-5,5]	3,9 (0,65) [3,2-5,0]
Racine	21 (3,1) [17-27]	21 (2,3) (16-24)				
Grain	13 (3,1) [8,7-19]	8,2 (3,0) [3,3-12]	5,1 (0,89) [3,7-6,3]	3,8 (1,5) [1,9-5,5]	0,38 (0,078) [0,24-0,48]	0,34 (0,11) [0,13-0,54]

(5) **Informations relatives à la stabilité génétique de l'insert et à la stabilité phénotypique de la plante**

Considérant que la stabilité génétique des inserts a été vérifiée sur plusieurs générations pour chacun des événements MON 88017 et MON810, qu'il a été aussi confirmé que les deux événements sont hérités correctement chez l'hybride (hérédité mendélienne classique d'un gène dominant) et que les arguments avancés par le pétitionnaire permettent d'écarter une interaction possible entre les événements chez l'hybride ;

(7) **Informations relatives aux effets toxiques, allergiques, et autres effets délétères pour la santé humaine et animale**

(7.1-3) **Analyse comparative de la composition chimique**

Considérant qu'une analyse de composition chimique a été réalisée à partir d'échantillons de plante entière et de grain d'un maïs hybride portant l'évènement MON 88017 x MON 810 cultivé sur 3 sites aux Etats-Unis en 2002 (3 répétitions par site), traité au glyphosate et comparée à celle d'échantillons d'un maïs témoin (LH198 x LH 59) ayant le même

fonds génétique que le maïs MON 88017 et d'échantillons provenant de 12 variétés commerciales de maïs hybride traité par des herbicides conventionnels et cultivés conjointement avec le maïs MON 88017 x MON 810 ; cette analyse de composition a également été comparée à celle des lignées parentales MON 810 et MON 88017 ;

Considérant que l'analyse de composition des grains a porté sur un ensemble de paramètres [constituants fourragers, 9 minéraux, 7 vitamines, 18 acides aminés, 9 acides gras, 5 facteurs antinutritionnels et métabolites secondaires potentiels (acide phytique, raffinose, furfural, acide férulique, acide para-coumarique)] ;

Considérant que l'analyse statistique (analyse de variance) des différents paramètres montre qu'on observe 32 différences sporadiques statistiquement significatives ( $p < 0,05$ ) sans signification biologique entre le maïs MON 88017 x MON 810 et le maïs témoin (sur un seul site de production pour la teneur en acide palmitoléique, en acide oléique, en acide linoléique, en acide glutamique, en leucine, en méthionine, en alanine, en niacine, et en vitamines B1, B2 et B6) ;

Considérant que les différences les plus importantes observées sur tous les sites de production concernent la teneur des grains en acide linoléique, en acide férulique et en cuivre ;

Considérant cependant, qu'aucune différence significative n'est observée si la comparaison est faite avec les données mesurées dans les grains provenant des variétés commerciales, que les teneurs mesurées restent dans les fourchettes des valeurs de la littérature (OCDE 2002<sup>1</sup>) et que ces teneurs sont connues chez le maïs pour ne pas présenter d'impact toxique et/ou nutritionnel ;

Considérant que l'ensemble de ces données conduit à conclure à une équivalence en substance entre les maïs grain MON 88017 x MON810, MON 88017, MON 810 et le maïs témoin, excepté la présence de faibles quantités de protéines recombinantes, et à l'absence d'effet du traitement par le glyphosate sur la composition chimique des grains et de la plante entière ;

(7.4) **Analyse comparative des caractères agronomiques**

Considérant que l'analyse des caractères agronomiques et phénotypiques (24 paramètres) de plantes MON 88017 x MON 810 cultivées sur 4 sites en 2002 aux Etats-Unis, comparés à ceux d'une plante témoin (même fonds génétique que l'hybride) et 16 maïs de référence (4 par site) montre qu'il n'y a pas de différences entre les plantes génétiquement modifiées et les plantes témoins, excepté pour les caractères introduits (tolérance au glyphosate et résistance à des insectes) ;

(7.8) **Toxicologie**

Considérant que plusieurs éléments permettent de considérer que les protéines Cry3Bb1, CP4 EPSPS et Cry1Ab n'auront pas d'effet toxique ou délétère :

- les protéines Cry3Bb1 et CP4 EPSPS exprimées dans le maïs MON 88017 x MON 810 et dans MON 88017 sont très similaires à celles exprimées dans les variétés de maïs MON 863 et NK 603 précédemment autorisées et la protéine Cry1Ab est très similaire à celle exprimée dans MON 810 (cf paragraphe A) ;
- l'historique de la commercialisation de maïs exprimant ces événements conduit à prendre en compte la production et la consommation de telles variétés aux Etats-Unis depuis 2003 pour Cry3Bb1 (plus de 550 000 d'ha), depuis 1996 à travers le monde pour CP4 EPSPS (plus de 100 millions d'ha) et depuis 1997 pour Cry1Ab (plus de 65 millions d'ha) ;
- les séquences des protéines Cry3Bb1 et Cry1Ab exprimées dans le maïs MON 88017 x MON 810 ont été précédemment décrites et la comparaison de ces séquences avec

<sup>1</sup> OECD. (2002) Consensus document on compositional considerations for new varieties of maize (Zea Mays): key food and feed nutrients, anti-nutrients and secondary plant metabolites. Organization of European Cooperation and Development, Series on the Safety of Novel Foods and Feeds, OECD ENV/JM/MONO (2002)25.

celles de peptides, répertoriés dans des bases de données, connus pour présenter des propriétés toxiques ne montre aucune homologie de séquence avec ces peptides ;

- la comparaison des séquences de la protéine CP4 EPSPS exprimée dans le maïs MON 88017 x MON 810 avec celles de peptides, répertoriés dans des bases de données, connus pour présenter des propriétés toxiques montre une identité de séquence à 28,2 % avec la sphingomyérase de *Bacillus cereus* excluant un risque de toxicité ;

Considérant que l'équivalence fonctionnelle et biochimique des protéines Cry3Bb1, CP4 EPSPS et Cry1Ab synthétisées par *E. coli* et extraite de MON 88017 a été démontrée ;

Considérant que :

- une étude de toxicité aiguë par voie orale de la protéine Cry3Bb1 exprimée dans MON 88017 a été réalisée chez la souris selon un protocole conforme aux lignes directrices internationales et qu'à la dose maximale administrable (1930 mg/kg) en 2 fois, à 4 heures d'intervalle, aucun effet traduisant un effet toxique sur l'ensemble des paramètres étudiés n'est observé ;
- une étude de toxicité aiguë par voie orale réalisée avec la protéine CP4 EPSPS montre qu'à la dose de 572 mg/kg, on n'observe aucun effet délétère sur les animaux testés ;
- les marges de sécurité calculées à partir de ces doses uniques les plus élevées et en tenant compte de la teneur maximale en protéines Cry3Bb1 et CP4 EPSPS dans le maïs, sont très protectrices (de l'ordre de  $10^{-6}$ ) au regard de l'exposition alimentaire estimée des adultes et des adolescents. Il convient cependant de s'interroger sur la pertinence d'un tel calcul fondé sur une donnée de toxicologie aiguë ;

Considérant qu'*in vitro* la protéine Cry3Bb1 (synthétisée par *E. coli* ou extraite des grains de maïs MON 88017) est dégradée par les enzymes protéolytiques en milieu acide (fluide gastrique simulé) à 98-99,5% en 30 secondes et sa digestion dans un système intestinal simulé est effective à 99,5% en 1 minute laissant un polypeptide résiduel de 59 KDa qui conserve des propriétés insecticides testées sur des larves d'insectes ;

Considérant qu'*in vitro* la protéine CP4 EPSPS est rapidement dégradée en milieu gastrique simulé, soit 95 à 98 % dans les 15 secondes, et qu'en milieu intestinal simulé, plus de 50% sont digérés en 10 minutes, temps le plus court retenu pour cette analyse ;

Considérant que le maïs MON 810 étant autorisé à la consommation depuis 1998, il n'y a pas lieu de suspecter des effets délétères liés à la protéine Cry1Ab mais que cependant que le dossier aurait du présenter un rappel des données relatives à cette protéine figurant dans les dossiers antérieurs ;

#### **MON 88017**

Considérant qu'une étude de toxicité subchronique (90 jours) a été réalisée, selon un protocole conforme aux lignes directrices internationales, avec des rats des deux sexes (6 groupes de rats, 20 animaux de chaque sexe par traitement) en vue d'étudier l'effet de la consommation d'un maïs grain MON 88017 non traité au glyphosate, incorporé à hauteur de 11 % ou 33 % dans la ration alimentaire en comparaison avec un maïs témoin ayant le même fonds génétique (incorporé à hauteur de 33 % dans la ration) ;

Considérant que dans son avis du 4 avril 2007, l'Afssa conclut que *la faible amplitude des variations observées chez un seul sexe, étayée par l'absence d'altération macroscopique ou microscopique des organes examinés, permet de conclure à une absence d'effets toxiques particuliers du maïs MON 88017 aux deux doses étudiées sans risque de déséquilibre alimentaire en soulignant le fait que la pertinence de cette étude aurait été renforcée si elle avait été réalisée avec du maïs MON 88017 traité par du glyphosate ;*

**MON 810**

Considérant qu'une étude de toxicité subchronique (90 jours) a également été réalisée en 2003, selon un protocole conforme aux lignes directrices internationales et que dans son avis du 18 juillet 2003, l'Afssa conclut *qu'aucun paramètre observé ne diffère significativement entre les rats témoins et ceux recevant l'aliment à base de maïs transgénique* ;

**MON 88017 x MON 810**

Considérant que l'absence d'étude de toxicité subchronique (90 jours) par administration orale peut être validée dans la mesure où :

- aucun événement significatif ayant un sens toxicologique n'a été rapporté lors des études précédentes sur les lignées parentales à l'origine de l'hybride ;
- les mécanismes d'action des protéines d'intérêt empruntent des voies métaboliques différentes, laissant supposer un faible risque d'interaction pouvant conduire à une potentialisation d'effet toxique (EFSA 2005a<sup>2</sup>) ;
- les résultats de l'étude d'alimentarité chez le poulet (cf paragraphe 7.10) qui ne met pas en évidence d'effet délétère chez ces animaux ;

et en prenant en compte la notion du poids de la preuve, maintenant intégrée dans différentes lignes directrices, visant à pondérer les résultats "isolés" à la lumière d'un faisceau convergent d'arguments ;

**(7.9) Allergénicité**

Considérant qu'au regard des éléments suivants, l'existence d'un potentiel allergénique de ces protéines ne peut pas être suspectée :

- l'absence d'homologie de séquence des protéines CRY3Bb1 et CP4 EPSPS avec des séquences de protéines connues pour être allergènes ;
- l'absence de glycosylation de ces protéines ;
- la capacité de ces protéines à être dégradées ou digérées *in vitro* en milieu gastrique ou intestinal simulé ;
- la très faible teneur en protéines finales par rapport au poids frais des grains de maïs (0,012% pour CRYBb1 et 0,0046 % pour CP4 EPSPS dans le grain de maïs),
- l'absence de cas rapportés d'allergénicité liés à la consommation de maïs NK603 et MON 863 utilisés depuis plusieurs années pour la consommation humaine dans les pays où la culture est déjà autorisée ;

Considérant le maïs MON 810 étant autorisé à la consommation depuis 1998, il n'y a pas lieu de suspecter un éventuel potentiel allergénique lié à la protéine Cry1Ab mais cependant que le dossier aurait du présenter un rappel des données relatives à cette protéine figurant dans les dossiers antérieurs ;

Considérant qu'il convient cependant de noter que ces données, notamment les résultats de dégradation et digestion *in vitro* des protéines et la 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.

**(7.10) Evaluation nutritionnelle**

Considérant qu'une étude d'alimentarité a été réalisée chez le poulet (400 mâles et 400 femelles, 10 répétitions par traitement et par sexe) nourri pendant 42 jours avec deux régimes [correspondant aux périodes de démarrage (0-21 jours), de croissance et de finition 21-42 jours]] à base de maïs MON 88017 x MON 810 (54 et 59 %) en comparaison avec des poulets nourris dans les mêmes conditions avec du maïs témoin ayant le même fonds génétique, du maïs MON 88017 et 5 variétés commerciales de maïs cultivées aux Etats-Unis ;

<sup>2</sup> EFSA. (2005a) Opinion of the scientific panel on genetically modified organisms on an application (reference EFSA-GMO-BE-2004-07) for the placing on the market of insect-protected glyphosate-tolerant genetically modified maize MON 863 x MON 810 x NK603, for food and feed uses, and import and processing under Regulation (EC) No 1829/2003 from Monsanto. The EFSA Journal, Question No EFSA-Q-2004-159, 1-25.

Considérant que l'équivalence de la composition chimique et nutritionnelle entre le maïs MON 88017 x MON 810 et les maïs témoins et les teneurs en mycotoxines des rations ont été vérifiées ainsi que la présence des protéines Cry3Bb1 et Cry1Ab dans les rations à base de maïs MON 88017 x MON 810 et son absence (non détectée) dans les maïs témoins. Aucune information n'est cependant fournie sur la présence de la protéine CP4 EPSPS dans la ration alimentaire ;

Considérant que les observations ont porté sur 8 paramètres zootechniques et 19 paramètres de rendements sur carcasse et que le taux de mortalité enregistré (3,9 %) au cours de l'expérimentation est non lié au traitement ;

Considérant que les résultats, après analyse statistique, montrent qu'on n'observe :

- aucune différence due aux traitements entre les animaux nourris avec le maïs MON 88017 x MON 810 et le maïs témoin ou les variétés commerciales testées pour ce qui concerne les performances pondérales, la consommation d'aliment, l'efficacité alimentaire, le taux de survie des oiseaux ;
- aucune différence, à l'issue de l'expérience, en ce qui concerne les données relatives aux caractéristiques de la carcasse (rendement à l'abattage, qualité de la viande) et que le gras abdominal n'est pas modifié ;

Considérant que, sur la base de l'analyse de ces résultats, on peut conclure à une équivalence nutritionnelle du maïs grain MON 88017 x MON 810 avec son témoin non génétiquement modifié,

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments considère que les informations demandées pour le dossier MON 88017 (avis de l'Afssa du 4 avril 2007) devraient être satisfaites avant que de considérer que les produits dérivés des variétés de maïs MON 88017 x MON 810 présentent le même niveau de sécurité sanitaire que les maïs conventionnels et leurs produits dérivés pour l'alimentation humaine et animale.

Elle rappelle que la pertinence des études chez le rat et/ou chez le poulet aurait été renforcée si ces études avaient été réalisées avec du maïs MON 88017 et/ou MON 88017 x MON 810 traité par du glyphosate ;

Par ailleurs, elle souligne le fait que le pétitionnaire aurait du rappeler les données relatives à la protéine Cry1Ab figurant dans les dossiers antérieurs (dossiers MON 810 et MON 863 x MON 810).

**Pascale BRIAND**