

Maisons-Alfort, le 26 avril 2007

AVIS

de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à la récente étude publiée¹ sur le maïs génétiquement modifié MON 863

LA DIRECTRICE GÉNÉRALE

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a été saisie le 2 avril 2007, par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF), d'une demande d'appui scientifique et technique concernant la récente étude publiée sur le maïs génétiquement modifié MON 863.

CONTEXTE DE LA DEMANDE

En 2003, l'Afssa avait été saisie d'une demande d'avis relatif à un dossier d'autorisation de mise sur le marché d'un maïs génétiquement modifié MON 863 rendu résistant à des insectes par l'introduction du gène *cry3Bb1*, en vue de son importation, de sa transformation et de son utilisation comme tout autre maïs en alimentation humaine.

Dans son avis du 2 décembre 2003, l'Agence considérait qu'il était possible de conclure à l'équivalence de composition chimique et nutritionnelle entre les maïs portant l'événement de transformation MON 863 et les variétés témoins et que ces maïs destinés à la consommation humaine ne présentaient pas de risques nutritionnels.

Ces conclusions se fondaient, notamment, sur l'analyse des résultats d'une étude de toxicologie, réalisée selon un protocole reconnu internationalement, dans laquelle des rats (mâles et femelles) étaient nourris pendant 90 jours avec du maïs grain MON 863 (deux taux d'incorporation 11 % et 33 %) et comparés avec des rats nourris avec un maïs témoin présentant le même fonds génétique (isogénique) (deux taux d'incorporation 11 % et 33 %) ou 6 autres variétés commerciales de maïs (un taux d'incorporation 33 %) (variétés de référence). Ces résultats montraient quelques variations statistiquement significatives pour certains des paramètres mesurés. Cependant, dans les conditions expérimentales de l'essai, les variations qui portaient sur des paramètres hématologiques, biochimiques et tissulaires et qui étaient limitées à l'un ou l'autre sexe et sans relation avec la dose ou la durée du traitement, étaient sans signification biologique, surtout si l'on tenait compte des données historiques concernant ces paramètres pour le modèle rat utilisé. Ces résultats ne permettaient donc pas de conclure à l'existence d'effets biologiquement significatifs suite à l'ingestion du maïs MON 863 par les rats traités en comparaison avec les rats témoins.

Considérant la nouvelle analyse statistique des données de cette étude de toxicologie, publiée en mars 2007 dans les *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, la DGCCRF demande à l'Afssa de procéder à l'étude de cette publication et de lui indiquer si les données présentées sont de nature à remettre en cause son avis du 2 décembre 2003.

CONSIDÉRANT L'ANALYSE STATISTIQUE PRÉSENTÉE

L'analyse statistique, présentée dans la publication, consiste à appliquer aux données de l'étude de toxicologie originale des tests de statistiques classiques comparables à ceux utilisés

¹ New analysis of a rat feeding study with a genetically modified maize reveals signs of hepatorenal toxicity. G.E. Seralini, D. Cellier, J. Spiroux de Vendomois. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* (2007) 52, (4) pp 596-602

précédemment. Sur 494 comparaisons, les tests font apparaître 40 différences significatives ($p < 0,05$ à $p < 0,01$), déjà mises en évidence lors du traitement original des données, à l'exception de celles issues de la comparaison du MON 863 à 11 % avec les variétés de référence à 33 % et du témoin "isogénique" avec les variétés de référence.

Cette nouvelle analyse statistique se fonde sur la comparaison entre les données issues des rats traités et celles issues des rats témoins sans tenir compte de la variabilité individuelle qui s'exprime dans les groupes de rats nourris avec les variétés de référence. Le principal inconvénient de cette approche est qu'elle se focalise sur les différences entre le MON 863 avec le témoin "isogénique", sans replacer ces différences dans un contexte plus général de la variabilité des paramètres mesurés, telle qu'observée sur les données relatives aux 6 variétés de référence.

La principale spécificité de cette publication est d'avoir examiné les courbes de croissance avec le modèle de Gompertz en présentant une analyse temporelle de l'évolution des poids corporels des animaux. L'examen des courbes de croissance établies sur la base des poids moyens des groupes d'animaux, mesurés à intervalle hebdomadaire, indique une réduction du gain pondéral chez les rats mâles nourris avec le maïs MON 863 avec le taux d'incorporation de 11 % et une augmentation du gain pondéral chez les rats femelles nourris avec le maïs MON 863 avec le taux d'incorporation de 33 %. Cependant, la publication ne mentionne pas les courbes de croissance des mâles nourris avec un taux d'incorporation à 33 % ni celles des femelles nourries avec un taux d'incorporation à 11 % de maïs MON 863. Par ailleurs, aucun élément n'est présenté comparant les paramètres du modèle deux à deux ; ceci aurait pu permettre de comprendre l'origine des différences observées.

CONSIDÉRANT SON INTERPRÉTATION EN TERME TOXICOLOGIQUE

- 1 D'un point de vue d'ensemble, les auteurs de cette publication se cantonnent à dresser un inventaire des écarts significatifs relevés au terme de l'analyse statistique de 58 paramètres (soit environ 500 tests) sans procéder à la moindre tentative d'interprétation toxicologique.

Ces auteurs semblent méconnaître la règle élémentaire régulièrement soulignée par la communauté scientifique et les institutions internationales, à savoir qu'une différence statistique significative ne conduit pas nécessairement à une conclusion biologique.

De ce point de vue, l'argument qui consiste à avancer que l'on observe 40 écarts significatifs là où l'on devrait en attendre que 25, est tenu dans la mesure où aucune interprétation toxicologique ne peut être proposée, les "écarts" constatés ne portant pour leur majorité que sur un seul sexe, un seul temps d'observation ou un seul niveau d'exposition (11 % ou 33 %) sans la moindre tendance en relation avec le niveau et la durée d'exposition.

Les paramètres indicateurs de l'hépatotoxicité tels que les enzymes (alanine aminotransférase, phosphatase alcaline, gamma glutamyltransférases ou aspartate amino transférase) ne sont pas modifiés. Les autres paramètres, tels que les protéines totales, le taux d'albumine, de globuline et leur rapport, le taux de cholestérol et de triglycérides, sont très faiblement modifiés sans qu'une relation entre la dose ou le sexe soit mise en évidence. Toutes ces modifications apparaissent sporadiques. De plus, la faible amplitude de ces variations, qui demeurent dans les limites historiques de l'espèce, ne concernent qu'un seul sexe et ne sont pas associées à d'autres événements convergents en faveur d'une toxicité, ne permet pas de conclure à une toxicité hépatique éventuelle du MON 863 aux deux taux d'incorporation étudiés. Enfin, il n'est, à ce titre, fait état d'aucune altération d'ordre histologique qui pourrait étayer l'hypothèse d'une toxicité hépatique.

Comme pour les paramètres hépatiques, les variations des paramètres qui pourraient signer l'existence d'une toxicité rénale (taux de créatinine et taux de calcium, sodium, potassium et chlorures urinaires), sont de faibles amplitudes et sporadiques sans lien avec la dose, le temps d'observation et le sexe, et ne permettent donc pas de conclure à l'impact de la consommation de MON 863 sur la fonction rénale.

Par ailleurs, aucune hypothèse pertinente n'est proposée pour démontrer que ces variations selon le sexe traduisent un effet sexe-dépendant en relation avec une perturbation endocrinienne.

Il paraît donc scientifiquement non fondé d'avancer une toxicité hépatique ou rénale sur la base de la variation de quelques paramètres sans mettre en perspective l'absence d'effet sur d'autres paramètres biochimiques, et qui plus est, l'absence de lésions histologiques.

- 2 Pour ce qui concerne les variations pondérales qui sont à peine modifiées ("*hardly modified*") selon les auteurs, il convient de remarquer que ces variations (voir annexe) :
 - a) sont en moyenne de l'ordre de 3-4 % (on pourrait notamment rappeler ici que la *dose maximale tolérée*² habituellement sélectionnée dans les études de toxicité 90 jours en vue de la réalisation des études de cancérogenèse pendant la vie entière de l'animal -2 ans, est celle qui n'entraîne pas une chute de poids supérieure à 10 % ; autrement dit une chute de poids de 10 % n'est pas considérée comme susceptible d'altérer la survie des animaux) ;
 - b) sont inverses selon le sexe (chute de poids chez les mâles, augmentation chez les femelles) ;
 - c) ne sont pas corrélées au niveau d'exposition chez les mâles (la différence par rapport au témoin "isogénique" est uniquement statistiquement significative au niveau d'exposition 11 %) ; chez les femelles, la différence est significative au niveau d'exposition 33 % mais rapportée à la consommation de nourriture, cette différence n'est plus significative, le groupe des animaux témoins consommant moins que le groupe des animaux traités (voir annexe) ;
 - d) pourraient s'expliquer, du fait de leur faible amplitude, par les fluctuations observées dans le groupe témoin (par exemple chez les mâles témoins, les valeurs pondérales relevées dans le groupe 33 % sont inférieures à celles du groupe 11 % pendant les 10 premières semaines) ;
 - e) pourraient également s'expliquer par les fluctuations de la consommation alimentaire qui est inférieure chez les mâles exposés à celle des mâles témoins (de l'ordre de 2 à 4 %) et qui est supérieure chez les femelles exposées à celles des femelles témoins (de l'ordre de 3 à 5 %).

De plus, on observe une chute significative de la consommation de tous les groupes d'animaux (2 sexes, 2 niveaux d'exposition) lors de la 5^{ème} semaine en raison de la mise à jeun des animaux soumis au prélèvement de sang à cette date, ce qui corrobore la faiblesse des interprétations qui peuvent être tirées de ces faibles fluctuations.

Il faut également souligner le fait que l'événement de transformation MON 863 (gène *cry3Bb1*) conférant la résistance à des insectes est présent dans d'autres maïs génétiquement modifiés (MON 863 x MON 810, MON 88017, MON 863 x NK 603, MON 863 x MON 810 x NK 603) pour lesquels des études de toxicité subchronique 90 jours chez le rat ont été réalisées, selon les lignes directrices de l'OCDE. Dans chacune de ces études, des variations sporadiques, aléatoires et de faible amplitude, différentes selon les études, peuvent être observées sur divers paramètres mesurés sans qu'apparaisse de convergence de ces variations signant l'émergence d'un signal

² **Maximum tolerated dose (MTD)** : High dose used in chronic toxicity testing that is expected on the basis of an adequate subchronic study to produce limited toxicity when administered for the duration of the test period. It should not induce: (a) overt toxicity, for example appreciable death of cells or organ dysfunction, or (b) toxic manifestations that are predicted materially to reduce the life span of the animals except as the result of neoplastic development or (c) 10% or greater retardation of body weight gain as compared with control animals. In some studies, toxicity that could interfere with a carcinogenic effect is specifically excluded from consideration. 1993, 65, 2068 IUPAC Compendium of Chemical Terminology 2nd Edition (1997).

d'alerte permettant de suspecter un effet toxique lié à la présence de cette modification génétique, notamment vis-à-vis d'un profil hépatotoxique ou néphrotoxique.

Enfin, des maïs portant l'événement de transformation MON 863 ont fait l'objet de plusieurs études alimentaires chez le porc³ (264 animaux), la vache laitière⁴ (16 animaux) ou le taurillon⁵ (64 animaux), en plus de celles réalisées chez le poulet. En se fondant sur les divers paramètres mesurés (notamment performance de croissance, rendement sur carcasse, production laitière), ces études ne mettent pas en évidence de différences de performance entre les animaux nourris avec des variétés de maïs MON 863 et de maïs conventionnel.

CONCLUSION

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments considère que la nouvelle analyse statistique publiée en mars 2007 dans les *Archives of Environmental Contamination and Toxicology* n'apporte pas d'éléments scientifiques pertinents qui seraient de nature à remettre en cause l'avis qu'elle avait rendu en décembre 2003 : les variétés de maïs portant l'événement de transformation MON 863 et leurs produits dérivés destinés à la consommation humaine ne présentent pas plus de risques sanitaires que les variétés de maïs conventionnel.

Pascale BRIAND

³ Performance of growing-finishing pigs diets containing YieldGard rootworm corn (MON 863), a nontransgenic genetically similar corn, or conventional corn hybrids. Hyun Y. et al. (2005). J. Anim. Sci. 83, pp 1581-1590.

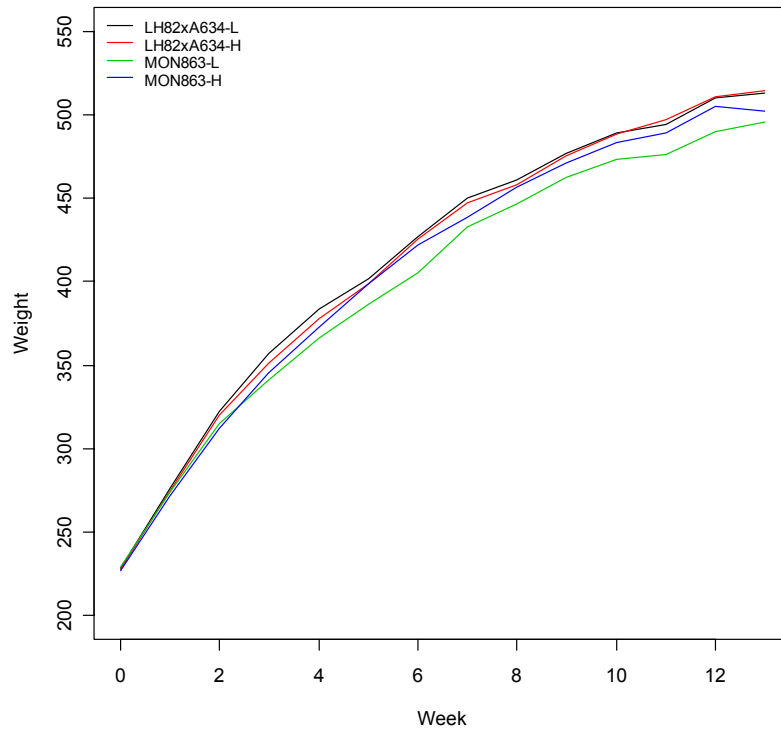
⁴ Influence of glyphosate-tolerant (event nk603) and corn rootworm protected (event MON863) corn silage and grain on feed consumption and milk production in Holstein cattle. Grant R.J. (2003). J. Dairy Sci. 86, pp1707-1715.

⁵ Effects of grazing residues or feeding corn from a corn rootworm-protected hybrid (MON 863) compared with reference hybrids on animal performance and carcass characteristics. VanderPol K.J. (2005). J. Anim. Sci. 83, pp 2826-2834.

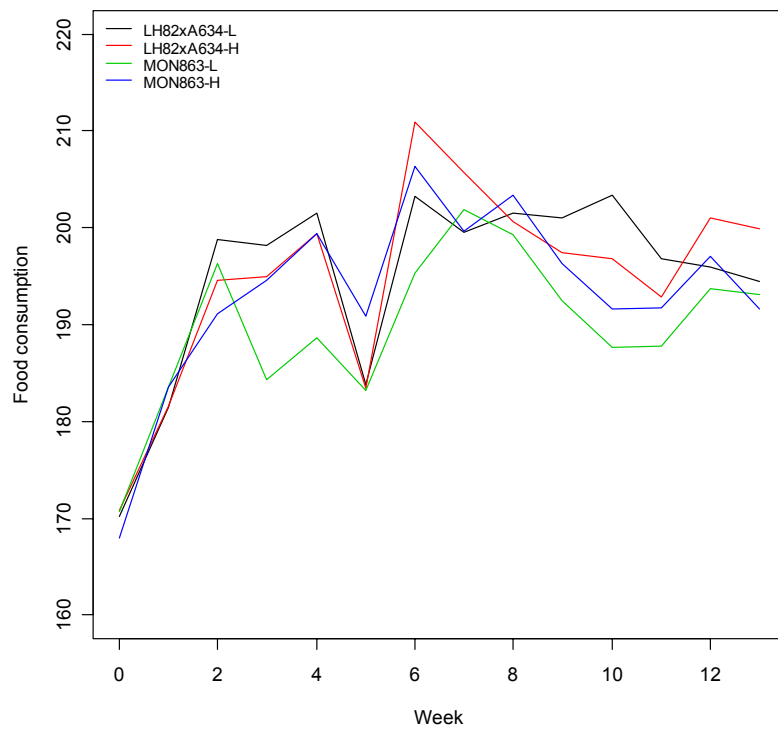
ANNEXE
ANALYSE RELATIVE AUX POIDS DES ANIMAUX ET
MISE EN RELATION AVEC LA CONSOMMATION ALIMENTAIRE

COMPARAISON ENTRE LES 2 GROUPES : TÉMOIN=LH82xA634 ET MON863 ET LES DEUX RÉGIMES : 11
% (L) ET 33% (H) DE MAÏS

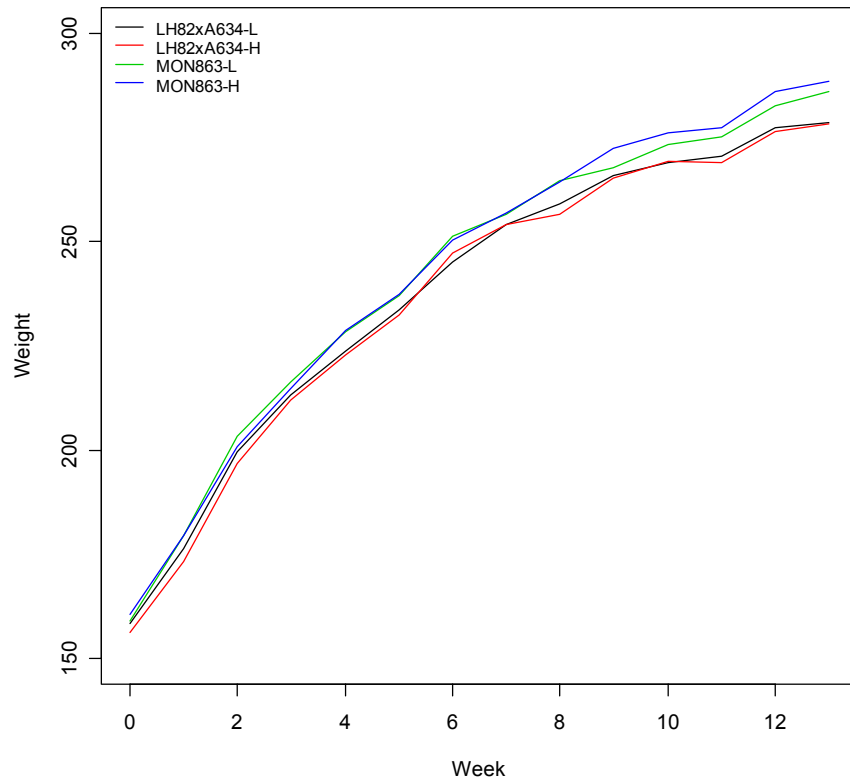
Males



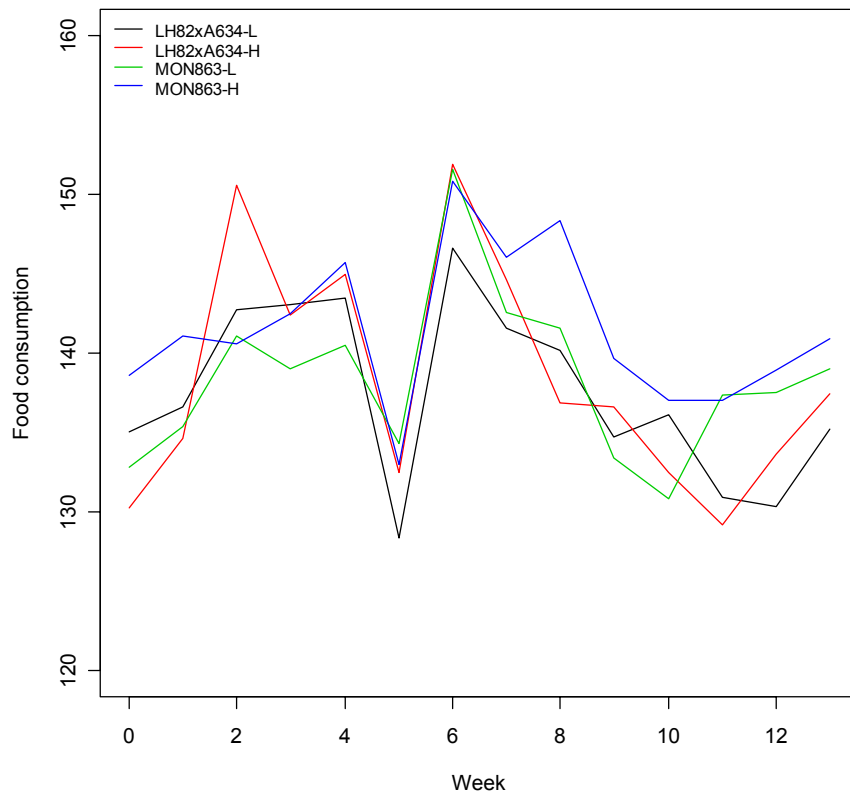
Males



Females

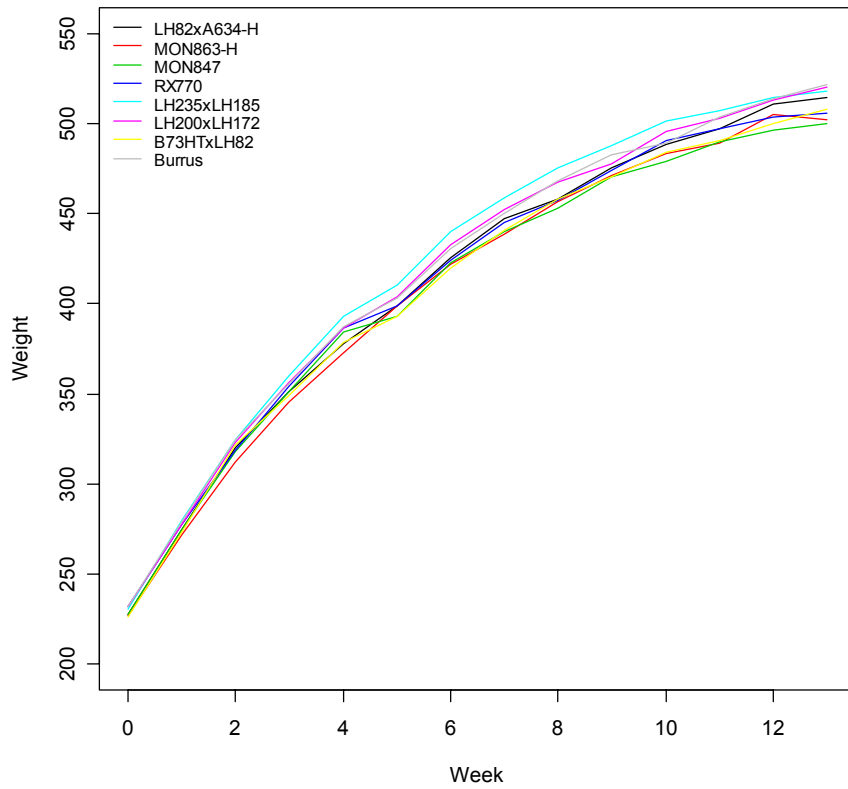


Females

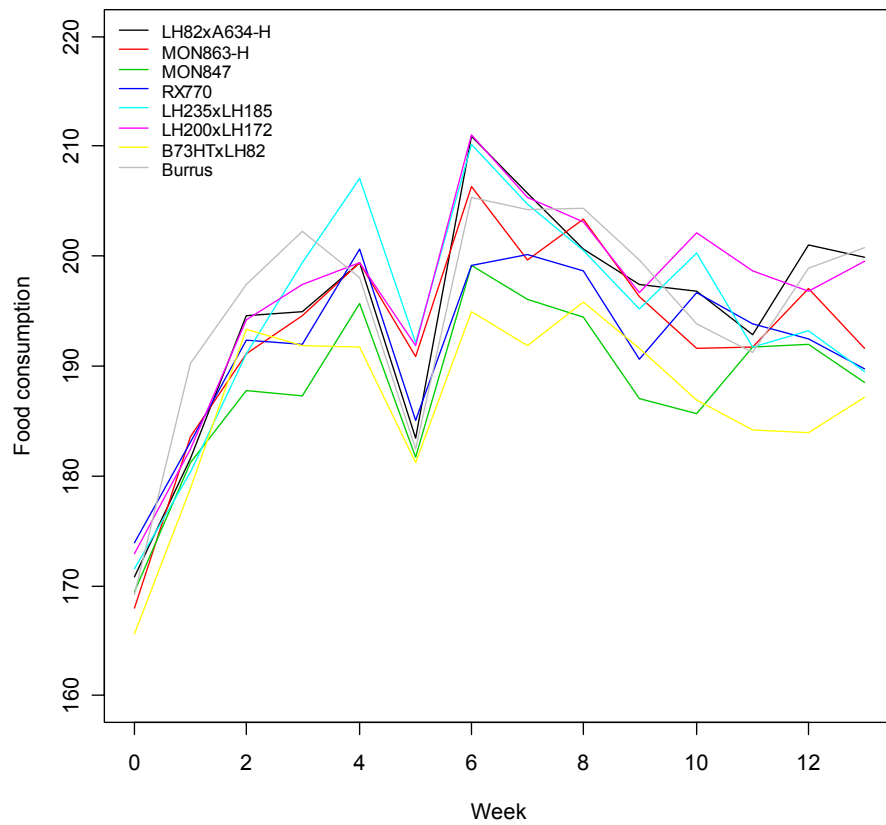


Comparaison entre les 8 groupes avec un régime à 33% (H) de maïs (témoin=LH82xA634, MON863 et les 6 variétés de référence)

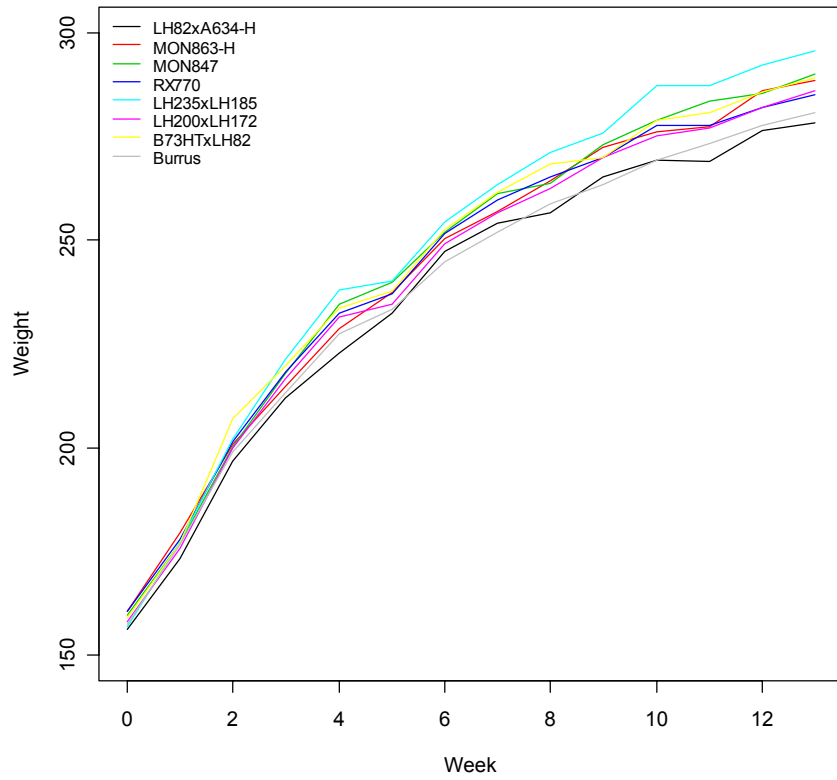
Males



Males



Females



Females

