

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 10 février 2017

AVIS

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

relatif à une demande d'autorisation de mise sur le marché, au titre du Règlement (CE) n° 1829/2003, du maïs génétiquement modifié MON89034 x 1507 x NK603 x DAS-40278-9, développé pour être résistant à certains insectes et tolérant à plusieurs herbicides (glyphosate, glufosinate-ammonium, 2,4-D et herbicides de la famille des aryloxyphénoxypropionates (AOPP)), pour l'importation, la transformation ainsi que l'utilisation en alimentation humaine et animale de cet OGM (dossier n° EFSA-GMO-NL-2013-112)

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'Anses a été saisie le 22 novembre 2016 par la Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DGCCRF) d'une demande d'avis relatif à une demande d'autorisation de mise sur le marché, au titre du Règlement (CE) n° 1829/2003, du maïs génétiquement modifié MON89034 x 1507 x NK603 x DAS-40278-9, développé pour être résistant à certains insectes et tolérant à plusieurs herbicides (glyphosate, glufosinate-ammonium, 2,4-D et herbicides de la famille des aryloxyphénoxypropionates (AOPP)), pour l'importation, la transformation ainsi que l'utilisation en alimentation humaine et animale de cet OGM (dossier n° EFSA-GMO-NL-2013-112). La demande porte également sur six sous-combinaisons combinant deux ou trois des événements MON89034, TC1507¹, NK603 et DAS-40278-9.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

Conformément au Règlement (CE) n° 1829/2003, notamment aux articles 6 et 18, l'Autorité européenne de sécurité des aliments (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. C'est dans ce cadre que la DGCCRF a sollicité l'avis de l'Anses.

Conformément aux dispositions du Règlement d'exécution (UE) n° 503/2013, la présente demande d'autorisation de mise sur le marché porte non seulement sur le maïs MON89034 x 1507 x

¹ Les termes "TC1507" et "1507" désignent le même événement de transformation.

NK603 x DAS-40278-9, mais également sur toutes les sous-combinaisons combinant deux ou trois des événements MON89034, TC1507, NK603 et DAS-40278-9 qui ne sont pas déjà autorisées (tableau 1), quelle qu'en soit l'origine². Dix sous-combinaisons sont possibles. Aucune donnée n'est disponible concernant les six sous-combinaisons visées dans ce dossier, qui n'ont jamais été évaluées, ni par l'Anses, ni par l'EFSA.

Tableau 1 : statut des 10 sous-combinaisons combinant deux ou trois des événements MON89034, TC1507, NK603 et DAS-40278-9, dont 6 sont visées dans la présente demande d'autorisation de mise sur le marché (en gras)

Sous-combinaison	Statut
MON89034 x 1507 x NK603*	Dossier n° EFSA-GMO-NL-2009-65. Avis de l'Afssa défavorable (Afssa, 2009a). Avis du Panel GMO de l'EFSA favorables (EFSA GMO Panel, 2010a et 2011a). Autorisée depuis le 06/11/2013 (décision 2013/648/UE, JO L 302 du 13.11.2013, pp. 38-43).
MON89034 x 1507 x DAS-40278-9**	Ce dossier (n° EFSA-GMO-NL-2013-112).
MON89034 x NK603 x DAS-40278-9	Ce dossier (n° EFSA-GMO-NL-2013-112).
1507 x NK603 x DAS-40278-9	Ce dossier (n° EFSA-GMO-NL-2013-112).
MON89034 x 1507*	Sous-combinaison visée dans le dossier n° EFSA-GMO-CZ-2008-62 (maïs MON89034 x 1507 x MON88017 x 59122). Avis de l'Afssa défavorable (Afssa, 2009b). Avis du Panel GMO de l'EFSA favorable (EFSA GMO Panel, 2010b). Autorisée depuis le 06/11/2013 (décision 2013/650/UE, JO L 302 du 13.11.2013, pp. 47-52).
MON89034 x NK603*	Dossiers n° EFSA-GMO-NL-2007-38 et EFSA-GMO-NL-2009-72. Avis de l'Afssa défavorables (Afssa, 2007a et 2010). Avis du Panel GMO de l'EFSA favorable (EFSA GMO Panel, 2009a). Autorisée depuis le 28/07/2010 (décision 2010/420/UE, JO L 197 du 29.7.2010, pp. 15-18).
MON89034 x DAS-40278-9**	Ce dossier (n° EFSA-GMO-NL-2013-112).
1507 x NK603*	Dossier n° EFSA-GMO-UK-2004-05. Avis de l'Afssa favorable (Afssa, 2005). Avis du Panel GMO de l'EFSA favorable (EFSA GMO Panel, 2006a). Autorisée depuis le 24/10/2007 (décision 2007/703/CE, JO L 285 du 31.10.2007, pp. 47-51).
1507 x DAS-40278-9**	Ce dossier (n° EFSA-GMO-NL-2013-112).
NK603 x DAS-40278-9	Ce dossier (n° EFSA-GMO-NL-2013-112).
* : une même plante génétiquement modifiée ne pouvant pas faire l'objet de deux demandes distinctes d'autorisation de mise sur le marché, ces maïs ne sont pas inclus dans le champ du présent dossier. ** : ces sous-combinaisons peuvent indifféremment être instruites dans le cadre du présent dossier ou du dossier n° EFSA-GMO-NL-2013-113 (maïs MON89034 x 1507 x MON88017 x 59122 x DAS-40278-9). Le pétitionnaire devra préciser ultérieurement les sous-combinaisons visées dans chacun de ces dossiers.	

² Descendance du maïs MON89034 x 1507 x NK603 x DAS-40278-9 obtenue à la récolte de ce maïs ou production de variétés correspondant aux différentes sous-combinaisons par des méthodes de sélection classique.

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 réalisée par le Groupe de Travail (GT) « Biotechnologie », réuni le 17 novembre 2016, le 15 décembre 2016 et le 19 janvier 2017. Elle a été menée en se basant sur les lignes directrices du Panel GMO de l'EFSA (2006b et 2011b) et 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 GROUPE DE TRAVAIL

Les sections, telles que définies dans le formulaire de commentaires de l'EFSA, sont reprises ci-dessous.

PARTIE I - INFORMATIONS GÉNÉRALES

Le maïs est une culture des zones tempérées à tropicales. Les principaux pays producteurs sont les USA, la Chine, le Brésil, l'Argentine, l'Ukraine, l'Inde, le Mexique et le Canada, qui représentent plus de 75 % de la production mondiale. En 2014, cette production était de 1.021.616.583 tonnes (dont 61.334.089 tonnes pour une surface récoltée de 9.618.499 hectares dans l'Union européenne, FAOSTAT³) et 30 % du maïs cultivé était génétiquement modifié (James, 2014).

Les plantes sont récoltées entières avant la maturité complète des grains pour produire du fourrage ou de l'ensilage destiné à l'alimentation animale, ou bien sous forme de grains mûrs utilisés en alimentation animale ou humaine. Le maïs est également utilisé pour la production de biocarburants, de biogaz ou de bioplastique. Il est pauvre en protéines et la teneur des grains en deux acides aminés essentiels, la lysine et le tryptophane, est faible.

Ce dossier correspond à une première demande d'autorisation de mise sur le marché pour l'importation, la transformation et l'utilisation en alimentation humaine et animale du maïs génétiquement modifié MON89034 x 1507 x NK603 x DAS-40278-9 et de 6 sous-combinaisons combinant deux ou trois des événements MON89034, TC1507, NK603 et DAS-40278-9 (tableau 1). Ces maïs sont issus de croisements conventionnels entre les maïs MON89034, TC1507, NK603 et/ou DAS-40278-9. Ils possèdent les caractères apportés par ces maïs (tableau 2).

La demande ne concerne pas la mise en culture. Il convient de rappeler que si des maïs tolérants à un (des) herbicide(s) venaient à être importés, ils devraient satisfaire à la réglementation européenne relative aux limites maximales de résidus de produits phytosanitaires.

³ <http://faostat3.fao.org/home/F>

Tableau 2 : caractéristiques des maïs MON89034, TC1507, NK603 et DAS-40278-9

Événement de transformation	Gène / Protéine	Caractère
MON89034	<i>cry1A.105</i> / Cry1A.105	Résistance à certains lépidoptères
	<i>cry2Ab2</i> / Cry2Ab2	Résistance à certains lépidoptères
TC1507	<i>cry1F</i> / Cry1F	Résistance à certains lépidoptères
	<i>pat</i> / PAT	Tolérance au glufosinate-ammonium
NK603	<i>cp4 epsps</i> / CP4 EPSPS	Tolérance au glyphosate
	<i>cp4 epsps l214p</i> / CP4 EPSPS L214P*	
DAS-40278-9	<i>aad-1</i> / AAD-1	Tolérance au 2,4-D et aux herbicides de la famille des AOPP

* : la protéine CP4 EPSPS L214P présente une substitution d'une leucine par une proline à la position 214.

Les quatre maïs à l'origine du maïs empilé MON89034 x 1507 x NK603 x DAS-40278-9 ont été évalués par l'Afssa⁴ ou l'Anses dans le cadre d'une demande d'autorisation de mise sur le marché au titre du Règlement (CE) n° 258/97, de la Directive 2001/18/CE et/ou du Règlement (CE) n° 1829/2003 (tableau 3). Le maïs TC1507 a également été réévalué en 2015, dans le cadre d'une demande de renouvellement de l'autorisation de mise sur le marché au titre du Règlement (CE) n° 1829/2003.

Tableau 3 : évaluations françaises des maïs parentaux du maïs empilé MON89034 x 1507 x NK603 x DAS-40278-9

Événement de transformation	Dossier	N° de saisine	Référence de l'avis
MON89034	EFSA-GMO-NL-2007-37 EFSA-GMO-BE-2011-90 (Règlement (CE) n° 1829/2003)	2007-SA-0300 2012-SA-0154	Afssa (2007b) Anses (2012)
TC1507	EFSA-GMO-NL-2004-02 (Règlement (CE) n° 258/97, alimentation humaine)	2004-SA-0001	Afssa (2004a)
	C/ES/01/01 (Directive 2001/18/CE, alimentation animale)	2003-SA-0298 2004-SA-0153	Afssa (2003a) Afssa (2004b)
	C/NL/00/10 (Directive 2001/18/CE, alimentation animale)	2003-SA-0299 2004-SA-0030	Afssa (2003b) Afssa (2004c)
	EFSA-GMO-RX-001 (renouvellement au titre du Règlement (CE) n° 1829/2003)	2015-SA-0148	Anses (2015)
NK603	- (Règlement (CE) n° 258/97, alimentation humaine)	2003-SA-0027 2003-SA-0401	Afssa (2003c) Afssa (2004d)
	C/ES/00/01 (Directive 2001/18/CE, alimentation animale)	2003-SA-0047 2003-SA-0242	Afssa (2003d) Afssa (2004e)
DAS-40278-9	EFSA-GMO-NL-2010-89 (Règlement (CE) n° 1829/2003)	2011-SA-0091	Anses (2011)

⁴ Depuis le 1^{er} juillet 2010, l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) et l'Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail (Afsset) ont fusionné pour devenir l'Agence nationale chargée de la sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses).

Concernant les maïs TC1507 (Afssa, 2003a, 2003b, 2004a, 2004b et 2004c ; Anses, 2015) et NK603 (Afssa, 2003c, 2003d, 2004d et 2004e), l'Agence a conclu que la consommation de ces maïs et de leurs dérivés présente le même niveau de sécurité sanitaire pour l'Homme et l'animal que la consommation de maïs non génétiquement modifiés et de leurs dérivés.

En revanche, les avis de l'Agence relatifs à la demande d'autorisation de mise sur le marché du maïs MON89034 sont défavorables. En effet, dans son avis du 20 novembre 2007, l'Afssa avait demandé que des explications complémentaires soient apportées sur la différence d'apparition des calculs dans la vessie entre les données historiques (0,49 %) et l'incidence de 10 % (base 20 animaux) observée chez les animaux femelles du groupe ayant ingéré la plus forte dose de MON89034 dans l'étude de toxicité sub-chronique de 90 jours (Afssa, 2007b). Bien que des données historiques provenant de 70 études conduites entre 1999 et 2006 avec des rats de la même souche aient été fournies par le pétitionnaire, elles ne sont pas apparues suffisantes pour permettre de conclure à l'absence de lien entre l'administration orale de maïs MON89034 et la survenue des calculs de la vessie observés chez les animaux femelles nourris à la plus forte dose de MON89034 (Anses, 2012).

Enfin, l'avis de l'Anses relatif au maïs DAS-40278-9 est défavorable en l'absence d'une étude de toxicité sub-chronique de 90 jours réalisée avec ce maïs (Anses, 2011).

Les quatre maïs parentaux ont fait l'objet d'avis favorables du Panel GMO de l'EFSA et trois d'entre eux bénéficient d'une autorisation de mise sur le marché au titre du Règlement (CE) n° 1829/2003 (tableau 4).

Tableau 4 : évaluations européennes et autorisations de mise sur le marché des maïs parentaux du maïs empilé MON89034 x 1507 x NK603 x DAS-40278-9

Événement de transformation	Référence de l'avis du Panel GMO de l'EFSA	Décision d'autorisation de mise sur le marché
MON89034	EFSA GMO Panel (2008a)	2009/813/CE du 30/10/2009 (JO L 289 du 5.11.2009, pp. 21-24)
TC1507	EFSA GMO Panel (2004) EFSA GMO Panel (2005a) EFSA GMO Panel (2005b) EFSA GMO Panel (2008b) EFSA GMO Panel (2009b) EFSA GMO Panel (2011c) EFSA GMO Panel (2012a) EFSA GMO Panel (2012b)	2005/772/CE du 03/11/2005 (JO L 291 du 05.11.2005, pp. 42-44) 2006/197/CE du 03/03/2006 (JO L 70 du 09.03.2006, pp. 82-86) 2011/365/UE du 17/06/2011 (JO L 163 du 23.06.2011, pp. 52-54)
NK603	EFSA GMO Panel (2003a) EFSA GMO Panel (2003b) EFSA GMO Panel (2009c)	2004/643/CE du 19/07/2004 (JO L 295 du 18.9.2004, pp. 35-37) 2005/448/CE du 03/03/2005 (JO L 158 du 21.6.2005, pp. 20-22) UE/2015/684 du 24/04/2015 (JO L 112 du 30.4.2015, pp. 6-10)
DAS-40278-9	EFSA GMO Panel (2016)	-

PARTIE II - INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

Dans la mesure où aucune donnée n'est disponible pour les six sous-combinaisons qui sont incluses dans la demande d'autorisation, les paragraphes suivants ne portent que sur le maïs MON89034 x 1507 x NK603 x DAS-40278-9.

II.1. Identification et caractérisation des dangers

II.1.1. Informations concernant les plantes réceptrices ou (le cas échéant) parentales

Le maïs génétiquement modifié MON89034 x 1507 x NK603 x DAS-40278-9, objet de la présente saisine, est issu du croisement conventionnel des maïs MON89034 x 1507 x NK603 (fonds génétique 7SH382) et DAS-40278-9 (fonds génétique XHH13). Le maïs MON89034 x 1507 x NK603 résulte du croisement conventionnel des maïs TC1507 et NK603 (fonds génétique 7SH382), puis du croisement du maïs 1507 x NK603 ainsi obtenu avec le maïs MON89034 (fonds génétique 7SH382).

II.1.2. Caractérisation moléculaire

II.1.2.1. Informations concernant la modification génétique

Aucun vecteur de transformation n'a été utilisé pour générer le maïs MON89034 x 1507 x NK603 x DAS-40278-9, qui est issu de croisements conventionnels entre les maïs MON89034, TC1507, NK603 et DAS-40278-9.

Le maïs MON89034 a été obtenu par transformation d'embryons immatures à l'aide d'*Agrobacterium tumefaciens*. Les maïs TC1507 et NK603 ont été développés par biolistique (bombardement de particules). Enfin, le maïs DAS-40278-9 a été obtenu par transformation d'embryons immatures avec la méthode dite "whiskers-mediated transformation". Cette méthode consiste à créer les conditions d'insertion d'un fragment d'ADN par agitation d'une suspension d'embryons en présence de fibres de carbure de silicium.

Les ADN intégrés dans le maïs MON89034 x 1507 x NK603 x DAS-40278-9 proviennent des lignées parentales et contiennent les cassettes d'expression des gènes *cry1A.105*, *cry2Ab2*, *cry1F*, *pat*, *cp4 epsps*, *cp4 epsps l214p* et *aad-1*. Les gènes *cry1A.105*, *cry2Ab2* et *cry1F* proviennent de la bactérie *Bacillus thuringiensis* et codent des protéines qui confèrent à la plante la résistance à certains lépidoptères. Le gène *pat*, issu de *Streptomyces viridochromogenes*, code une phosphinothricine N-acétyltransférase (PAT) qui confère à la plante la tolérance au glufosinate-ammonium. Le gène *cp4 epsps* code une 5-enolpyruvylshikimate-3-phosphate synthase (EPSPS) isolée d'*Agrobacterium tumefaciens* sp. strain CP4, appelée CP4 EPSPS, qui confère à la plante la tolérance au glyphosate. Ce gène est présent en deux exemplaires dans le maïs NK603 : le deuxième (*cp4 epsps l214p*) diffère du premier (*cp4 epsps*) par 2 nucléotides, ce qui a pour conséquence le remplacement d'une leucine par une proline à la position 214 de la protéine. Enfin, le gène *aad-1* provient de la bactérie *Sphingobium herbicidovorans* et code une aryloxyalkanoate dioxygénase (AAD-1), qui confère à la plante la tolérance au 2,4-D et aux herbicides de la famille des aryloxyphénoxypropionates (AOPP).

II.1.2.2. Informations concernant la plante génétiquement modifiée

Les caractères d'intérêt agronomique introduits dans le maïs MON89034 x 1507 x NK603 x DAS-40278-9 sont la résistance à certains lépidoptères et la tolérance à plusieurs herbicides (glyphosate, glufosinate-ammonium, 2,4-D et herbicides de la famille des AOPP).

Les séquences effectivement insérées dans les lignées parentales ont été analysées précédemment (Afssa, 2003a, 2003b, 2003c, 2003d, 2004a, 2004b, 2004c, 2004d, 2004e et 2007b ; Anses, 2011, 2012 et 2015). Les dossiers initiaux de demande d'autorisation de ces maïs sont fournis dans le dossier du maïs MON89034 x 1507 x NK603 x DAS-40278-9, objet de la présente saisine.

Des analyses de type Southern blot ont été réalisées sur l'ADN génomique :

- du maïs MON89034 x 1507 x NK603 x DAS-40278-9 ;
- de chacun des parents ;
- de deux maïs non génétiquement modifiés utilisés comme témoins négatifs.

Les codes utilisés pour identifier ces deux maïs non génétiquement modifiés ne permettent pas de vérifier si leur fonds génétique est le même que celui du maïs MON89034 x 1507 x NK603 x DAS-40278-9 (7SH382 x XHH13), comme le suggèrent les notes qui figurent au bas du schéma de croisement fourni par le pétitionnaire. Cela ne remet pas en cause la validité de ces études, dont les résultats confirment la présence des insertions des maïs MON89034, TC1507, NK603 et DAS-40278-9 dans l'empilé MON89034 x 1507 x NK603 x DAS-40278-9 et montrent une organisation identique à celle de ces maïs parentaux.

L'analyse bioinformatique des séquences des inserts et des régions flanquant les inserts a été réalisée avec les séquences des maïs parentaux de l'hybride MON89034 x 1507 x NK603 x DAS-40278-9, en utilisant les bases de données de 2014. Les résultats montrent :

- que les ADN insérés dans le génome du maïs MON89034 x 1507 x NK603 x DAS-40278-9 ne génèrent pas de nouveau cadre ouvert de lecture présentant une homologie avec une séquence de toxine, d'allergène ou d'une protéine biologiquement active connue(e) ;
- qu'aucun gène ou ORF de maïs ne semble avoir été interrompu par ces insertions.

La stabilité génétique des séquences insérées, démontrée sur chacun des maïs parentaux par des analyses de type Southern blot réalisées sur plusieurs générations (Afssa, 2003a, 2003b, 2003c, 2003d, 2004a, 2004b, 2004c, 2004d, 2004e et 2007b ; Anses, 2011, 2012 et 2015), est également démontrée sur l'hybride MON89034 x 1507 x NK603 x DAS-40278-9, dont l'analyse moléculaire montre une organisation identique à celle des maïs parentaux.

Les teneurs des protéines Cry1F, Cry1A.105, Cry2Ab2, PAT, CP4 EPSPS⁵ et AAD-1 ont été mesurées à l'aide de tests ELISA dans différents tissus prélevés à différents stades de développement sur des plantes cultivées sur 10 sites aux USA en 2010. Les analyses ont été réalisées sur :

- du maïs MON89034 x 1507 x NK603 x DAS-40278-9 traité ou non (T et NT, respectivement) avec du glyphosate, du glufosinate-ammonium, du 2,4-D et du quizalofop (herbicide de la famille des AOPP) ;
- du maïs MON89034 x 1507 x NK603 NT ;
- du maïs DAS-40278-9 NT ;
- un maïs non génétiquement modifié.

De même que précédemment, le code utilisé pour identifier ce maïs non génétiquement modifié ne permet pas de vérifier si son fonds génétique est le même que celui du maïs MON89034 x 1507 x NK603 x DAS-40278-9 (7SH382 x XHH13), comme le suggèrent les notes qui figurent au bas du schéma de croisement fourni par le pétitionnaire. Cela ne remet pas en cause la validité de cette étude, dont les résultats montrent que les teneurs mesurées dans le maïs MON89034 x 1507 x NK603 x DAS-40278-9 (T et NT) sont proches de celles des maïs MON89034 x 1507 x NK603 et DAS-40278-9. Les teneurs moyennes des protéines Cry1F, Cry1A.105, Cry2Ab2, PAT, CP4 EPSPS⁵ et AAD-1 dans les grains au stade mature (R6) sont présentées dans le tableau 5.

⁵ Il s'agit en fait de la somme des teneurs en protéines CP4 EPSPS et CP4 EPSPS L214P, car il n'est pas possible de distinguer ces deux protéines avec l'anticorps utilisé dans les tests ELISA.

Tableau 5 : teneurs moyennes, exprimées en µg/g de matière sèche, des protéines Cry1F, Cry1A.105, Cry2Ab2, PAT, CP4 EPSPS⁵ et AAD-1 dans les grains du maïs MON89034 x 1507 x NK603 x DAS-40278-9 au stade mature (R6)

Protéine	Grandeur statistique	MON89034 x 1507 x NK603 x DAS-40278-9 (NT)	MON89034 x 1507 x NK603 x DAS-40278-9 (T)	MON89034 x 1507 x NK603 (NT)	DAS-40278-9 (NT)
Cry1F	Moyenne	2,50	2,34	2,21	-
	Etendue	1,32 - 3,79	1,33 - 4,08	1,32 - 3,85	-
Cry1A.105	Moyenne	4,91	5,20	4,81	-
	Etendue	3,09 - 6,96	2,75 - 8,48	2,28 - 10,00	-
Cry2Ab2	Moyenne	3,44	3,11	3,35	-
	Etendue	1,38 - 6,25	1,58 - 5,88	2,17 - 6,00	-
PAT	Moyenne	< LOD	< LOD	< LOD	-
	Etendue	-	-	-	-
CP4 EPSPS + CP4 EPSPS L214P*	Moyenne	7,94	9,03	7,57	-
	Etendue	3,44 - 15,28	3,01 - 16,48	3,89 - 13,32	-
AAD-1	Moyenne	3,03	3,12	-	3,04
	Etendue	1,37 - 5,47	1,32 - 10,70	-	1,27 - 6,71

LOD : limite de détection de la méthode de mesure.
* : Il s'agit de la somme des teneurs en protéines CP4 EPSPS et CP4 EPSPS L214P, car il n'est pas possible de distinguer ces deux protéines avec l'anticorps utilisé dans les tests ELISA.

II.1.2.4. Conclusions de la caractérisation moléculaire

Les éléments présentés dans le dossier relatifs à la caractérisation moléculaire du maïs génétiquement modifié MON89034 x 1507 x NK603 x DAS-40278-9 ne sont pas évocateurs d'un risque lié à l'utilisation de ce maïs en alimentation animale ou humaine.

II.1.3. Evaluation comparative

II.1.3.1. Choix de l'équivalent non transgénique et des comparateurs supplémentaires

Le maïs MON89034 x 1507 x NK603 x DAS-40278-9 est comparé avec un témoin non génétiquement modifié qui, selon le pétitionnaire, a le même fonds génétique. De même que précédemment, le code utilisé pour identifier ce maïs ne permet pas de le vérifier. Le maïs MON89034 x 1507 x NK603 x DAS-40278-9 est également comparé avec 6 variétés commerciales conventionnelles de maïs.

II.1.3.2. Dispositif expérimental et analyse statistique des données issues des essais au champ pour l'analyse comparative

Le maïs MON89034 x 1507 x NK603 x DAS-40278-9 et la variété témoin ont été cultivés sur 10 sites aux USA en 2010, de même que les variétés commerciales de référence (3 variétés par site). Le maïs génétiquement modifié a été cultivé sur chaque site avec 2 modalités : traité ou non avec du glyphosate, du glufosinate-ammonium, du 2,4-D et du quizalofop (T et NT, respectivement). Chaque modalité (variété génétiquement modifiée T et NT, variété témoin et variétés commerciales) a été répétée quatre fois sur chaque site selon un plan d'expérience en blocs randomisés. Les caractéristiques de ce plan d'expérience respectent les recommandations du Panel GMO de l'EFSA (2011b).

Les caractéristiques de composition, agronomiques et phénotypiques sont comparées à l'aide d'analyses de variance (ANOVA) réalisées en regroupant les résultats des 10 sites expérimentaux. Le maïs MON89034 x 1507 x NK603 x DAS-40278-9 (T et NT) est comparé à la variété témoin par des tests de différence et aux variétés commerciales de référence par des tests d'équivalence.

L'ANOVA est réalisée avec un modèle linéaire à effets mixtes incluant :

- un effet fixe "génotype" (indiquant s'il s'agit du maïs MON89034 x 1507 x NK603 x DAS-40278-9 (T ou NT), de la variété témoin ou des variétés commerciales de référence) ;
- des effets aléatoires : "site", "bloc dans le site" et "variété commerciale".

L'erreur de type 1 retenue par le pétitionnaire est de 10 % pour les tests de différence et de 5 % pour les tests d'équivalence. Le modèle statistique utilisé, qui inclut un effet fixe "génotype" et un effet aléatoire "variété commerciale", correspond à celui proposé par le Panel GMO de l'EFSA (2011b).

Les résultats des tests statistiques sont interprétés selon l'approche décrite par le Panel GMO de l'EFSA (2010c), en classant les variables en 4 catégories selon les résultats du test d'équivalence et 7 types après combinaison avec les résultats des tests de différence. Pour certains paramètres, il n'est pas possible de conclure, car l'absence de variabilité entre les variétés commerciales pour ces paramètres ne permet pas de calculer les limites d'équivalence. Il s'agit de la teneur en acides gras totaux dans le fourrage et des paramètres "Pollen shape (30 min)" et "Insect damage" en ce qui concerne l'analyse comparative des caractéristiques agronomiques et phénotypiques.

L'ensemble des modèles et méthodes sont décrits dans les annexes. Les données brutes sous format électronique et les programmes de calcul sont fournis. En revanche, les tableaux de résultats des tests de différence et d'équivalence ne comportent pas tous les résultats obtenus pour chacune des deux modalités (NT et T) et la modalité à laquelle chaque résultat correspond n'est pas précisée. Par exemple, si un composé est classé dans le type 2 pour la modalité NT et dans le type 4 pour la modalité T, seul le résultat correspondant à la modalité T est présenté, sans mention de la modalité dont il s'agit. La liste exhaustive des résultats pour chacune des deux modalités ne figure pas non plus dans les annexes du dossier.

II.1.3.3. Sélection du matériel et des composés pour analyse

Les composés analysés correspondent à ceux du document consensus de l'OCDE (2002), à l'exception du DIMBOA pour le grain et des fibres totales pour le fourrage. Le pétitionnaire a dosé une quinzaine d'acides gras supplémentaires par rapport à ceux qui figurent dans le document consensus de l'OCDE (2002). Bien que ces choix ne soient pas expliqués dans le dossier, les analyses réalisées sont jugées recevables par le GT « Biotechnologie ».

II.1.3.4. Analyse comparative de la composition

Les mesures de 65 composés (56 dans les grains et 9 dans le fourrage) parmi les 82 analysés sont utilisables pour les analyses statistiques. En effet, 17 composés sont exclus de l'analyse, car plus de 50 % des valeurs mesurées sont inférieures à la limite de quantification (LOQ) de la méthode de mesure.

Pour le fourrage, tous les composés sont classés en catégorie I ou II (équivalence et équivalence plus probable que la non-équivalence, respectivement). Pour le grain, 3 composés (isoleucine, raffinose et manganèse) sont classés dans le type 6 (différence significative et équivalence moins probable que la non-équivalence) et 6 composés (cystine, phénylalanine, fer, β -carotène et vitamines B6 et B9) sont classés dans le type 7 (différence significative et non-équivalence). L'équivalence statistique de composition des grains du maïs MON89034 x 1507 x NK603 x DAS-40278-9 avec celle des variétés conventionnelles de maïs n'est donc pas démontrée. Les plages de valeurs mesurées sur les variétés commerciales de référence ne sont pas fournies dans le dossier (seules les valeurs moyennes sont disponibles) et le pétitionnaire ne fournit pas d'argumentaire convaincant sur la signification biologique des écarts observés entre le maïs MON89034 x 1507 x NK603 x DAS-40278-9 et les variétés de référence. Dans ces conditions, le GT « Biotechnologie » considère que l'équivalence de composition n'est pas démontrée.

II.1.3.5. Analyse comparative des caractéristiques agronomiques et phénotypiques

Les caractéristiques agronomiques et phénotypiques ont été évaluées sur 26 paramètres, dont 14 ont fait l'objet de tests de différence et d'équivalence (les 12 autres ont été analysés à l'aide de tests non paramétriques). Parmi ces 14 paramètres, 2 ne peuvent pas être catégorisés (Cf. II.1.3.2.), 11 sont classés en catégorie I ou II (équivalence et équivalence plus probable que la non-équivalence, respectivement) et seul le paramètre "Plant height" est classé dans le type 6 (différence significative et équivalence moins probable que la non-équivalence). De même que pour l'analyse comparative de la composition, le GT « Biotechnologie » considère que l'équivalence du maïs MON89034 x 1507 x NK603 x DAS-40278-9 avec des variétés conventionnelles n'est pas démontrée.

II.1.3.6. Effets de la transformation

Le pétitionnaire affirme que les produits issus du maïs MON89034 x 1507 x NK603 x DAS-40278-9 ne devraient pas être différents de ceux issus de maïs conventionnels et ne présente pas d'analyse des produits transformés.

II.1.3.7. Conclusions de l'évaluation comparative

L'analyse de composition réalisée sur les grains et le fourrage, ainsi que la caractérisation agronomique et phénotypique du maïs MON89034 x 1507 x NK603 x DAS-40278-9 ne permet pas de démontrer que ce maïs est équivalent aux variétés de maïs conventionnelles. Aucune analyse n'a été réalisée sur les produits issus du maïs MON89034 x 1507 x NK603 x DAS-40278-9.

II.1.4. Toxicologie

II.1.4.1. Analyse des protéines nouvellement exprimées

Le pétitionnaire renvoie aux évaluations antérieures des protéines Cry1F, Cry1A.105, Cry2Ab2, PAT, CP4 EPSPS et AAD-1 réalisées par l'EFSA et à leurs conclusions favorables. Par ailleurs, l'analyse bioinformatique actualisée (2014) des séquences de ces protéines ne met pas en évidence d'homologie avec des toxines ou des allergènes connus. Chacune de ces protéines a fait l'objet d'un test de toxicité aiguë orale sur rongeur lors des demandes d'autorisation de mise sur le marché des quatre maïs parentaux. Aucun effet toxique n'a été observé aux doses testées (576, 2072, 2198, 5000, 572, 817 et 2000 mg/kg de poids corporel pour Cry1F, Cry1A.105, Cry2Ab2, PAT, CP4 EPSPS, CP4 EPSPS L214P et AAD-1, respectivement). Enfin, la protéine AAD-1 n'a pas induit d'effet sur les paramètres mesurés dans une étude menée avec des souris traitées pendant 29 jours à la dose maximale de 45,23 mg/kg de poids corporel/jour.

II.1.4.2. Analyse des nouveaux constituants autres que les protéines

Le pétitionnaire ne fournit pas d'information sur la présence éventuelle de nouveaux constituants.

II.1.4.3. Informations sur les constituants naturels de la denrée alimentaire ou de l'aliment pour animaux

Aucune analyse n'a été réalisée sur des denrées alimentaires ou des aliments pour animaux dérivés du maïs MON89034 x 1507 x NK603 x DAS-40278-9.

II.1.4.4. Analyse de l'aliment (denrée alimentaire ou aliment pour animaux) génétiquement modifié entier

Aucune étude de toxicité sub-chronique de 90 jours sur rongeur n'a été réalisée avec le maïs MON89034 x 1507 x NK603 x DAS-40278-9.

II.1.4.5. Conclusions de l'évaluation toxicologique

Les études de toxicité sub-chronique de 90 jours chez le rat réalisées avec les maïs parentaux TC1507 et NK603 n'ont pas permis d'identifier un risque sanitaire lié à la consommation de grains et produits dérivés de ces maïs. En revanche, les avis de l'Agence relatifs à la demande

d'autorisation de mise sur le marché du maïs MON89034 (Afssa, 2007b ; Anses, 2012) sont défavorables, en lien avec les résultats de l'étude de toxicité sub-chronique de 90 jours (Cf. "PARTIE I - INFORMATIONS GÉNÉRALES", page 4). Enfin, l'avis de l'Anses relatif au maïs DAS-40278-9 est défavorable en l'absence d'une étude de toxicité sub-chronique de 90 jours réalisée avec ce maïs (Anses, 2011). Il est par conséquent nécessaire de disposer d'une étude de toxicité sub-chronique de 90 jours réalisée avec le maïs MON89034 x 1507 x NK603 x DAS-40278-9. Ce maïs devra avoir été traité avec les herbicides auxquels il est tolérant.

Par ailleurs, l'argumentaire fourni par le pétitionnaire ne permet pas de juger des interactions potentielles entre les événements MON89034, TC1507, NK603 et DAS-40278-9 au sein du maïs MON89034 x 1507 x NK603 x DAS-40278-9 pour une utilisation de cet OGM en alimentation animale et humaine.

II.1.5. Allergénicité

II.1.5.1. Évaluation de l'allergénicité de la (des) protéine(s) nouvellement exprimée(s)

Le pétitionnaire suit les recommandations du Panel GMO de l'EFSA (2011b) et fonde l'évaluation de l'allergénicité des protéines Cry1F, Cry1A.105, Cry2Ab2, PAT, CP4 EPSPS et AAD-1 exprimées dans le maïs MON89034 x 1507 x NK603 x DAS-40278-9 sur quatre critères :

- 1) absence d'allergénicité connue des organismes sources (*B. thuringiensis*, *S. viridochromogenes*, *A. tumefaciens* sp. et *S. herbicidovorans*) ;
- 2) absence d'identités globale et locale de séquence des six protéines, Cry1F, Cry1A.105, Cry2Ab2, PAT, CP4 EPSPS et AAD-1, avec des allergènes connus ;
- 3) faible résistance des six protéines à la protéolyse digestive ;
- 4) faible teneur en protéines Cry1F, Cry1A.105, Cry2Ab2, PAT, CP4 EPSPS et AAD-1 des grains du maïs MON89034 x 1507 x NK603 x DAS-40278-9.

Les analyses bioinformatiques réalisées par le pétitionnaire ne montrent aucune homologie de séquence entre les six protéines ci-dessus et les adjuvants classiques comme les lectines ou les toxines bactériennes. Par ailleurs, les faibles teneurs de ces protéines dans le maïs MON89034 x 1507 x NK603 x DAS-40278-9 et leur sensibilité aux protéases digestives sont *a priori* incompatibles avec un éventuel effet adjuvant significatif dans le cadre d'un apport alimentaire modéré en maïs génétiquement modifié. Le pétitionnaire n'a pas abordé ni discuté le problème controversé du caractère adjuvant des protéines Cry soulevé dans plusieurs publications. Ce point aurait mérité une discussion de sa part.

Une analyse comparée de la structure des protéines CP4 EPSPS et CP4 EPSPS L214P réalisée par le GT « Biotechnologie » montre que la protéine CP4 EPSPS L214P ne diffère pas de la protéine CP4 EPSPS en termes d'allergénicité potentielle.

L'ensemble de ces résultats suggère que les sept protéines nouvellement exprimées dans le maïs MON89034 x 1507 x NK603 x DAS-40278-9 ne sont pas des allergènes potentiels et qu'il est peu vraisemblable que l'expression de ces protéines dans ce maïs puisse entraîner une réaction allergique.

II.1.5.2. Évaluation de l'allergénicité de la plante génétiquement modifiée entière

Le pétitionnaire rappelle, à juste titre, que le maïs n'est pas considéré comme un allergène alimentaire majeur. Il ne figure pas dans la liste des allergènes dont l'étiquetage est obligatoire. En France, les statistiques du Réseau d'Allergo-Vigilance (RAV), qui recense les cas d'allergie alimentaire graves (chocs anaphylactiques), ne mentionnent pas le maïs dans la liste des 10 premiers allergènes dangereux (qui représentent 60 % des urgences allergologiques).

Par ailleurs, aucune des informations disponibles au sujet du maïs MON89034 x 1507 x NK603 x DAS-40278-9 ne laisse supposer que ce maïs puisse développer une allergénicité différente de

celle des variétés de maïs conventionnelles. Le risque allergénique de ce maïs est faible et *a priori* équivalent à celui des variétés de maïs conventionnelles.

II.1.5.3. Conclusions de l'évaluation de l'allergénicité

Sur la base des données et des commentaires fournis par le pétitionnaire :

- le potentiel allergénique des protéines Cry1F, Cry1A.105, Cry2Ab2, PAT, CP4 EPSPS, CP4 EPSPS L214P et AAD-1 exprimées dans le maïs MON89034 x 1507 x NK603 x DAS-40278-9 peut être considéré comme négligeable ;
- ces protéines ne possèdent apparemment aucune propriété adjuvante ;
- l'allergénicité du maïs MON89034 x 1507 x NK603 x DAS-40278-9 reste vraisemblablement identique à celle d'un maïs conventionnel.

II.1.6. Evaluation nutritionnelle

Le pétitionnaire n'a pas réalisé d'évaluation nutritionnelle des denrées alimentaires et aliments pour animaux dérivés du maïs MON89034 x 1507 x NK603 x DAS-40278-9, estimant avoir démontré l'équivalence de composition entre ce maïs et les variétés de maïs conventionnelles.

II.2 Évaluation de l'exposition - Prévision de la quantité consommée ou de l'étendue de l'utilisation

L'estimation de la consommation de maïs chez l'animal est basée sur les données du National Research Council (1994 pour le poulet, 1998 pour le porc et 2001 pour la vache laitière). Dans un scénario du "pire des cas", la consommation la plus élevée concerne la protéine CP4 EPSPS (1,80 mg/kg de poids corporel/jour chez le poulet de chair).

L'évaluation de l'exposition humaine aux protéines exprimées dans le maïs MON89034 x 1507 x NK603 x DAS-40278-9 est fondée sur les données de consommation de l'OMS pour l'Europe (GEMS/Food, juillet 2014). Dans un scénario du "pire des cas", l'exposition maximale concerne la protéine CP4 EPSPS (189,8 µg/kg de poids corporel/jour chez les enfants de moins de 6 ans).

II.3 Caractérisation des risques

En l'absence d'études de toxicité et d'alimentarité réalisées sur des animaux de rente (vaches laitières, poulets et/ou porcs), le risque ne peut pas être caractérisé pour ces animaux.

Chez l'Homme, le pétitionnaire présente un calcul des marges de sécurité fondé sur les résultats d'études de toxicité aiguë orale sur la souris des protéines Cry1F, Cry1A.105, Cry2Ab2, PAT, CP4 EPSPS, CP4 EPSPS L214P et AAD-1. Le GT « Biotechnologie » considère que cette démarche n'est pas adaptée, car elle ne permet pas d'estimer le risque associé à une consommation répétée de produits issus du maïs MON89034 x 1507 x NK603 x DAS-40278-9.

II.4 Surveillance de la denrée alimentaire ou de l'aliment pour animaux génétiquement modifié(e) consécutive à sa mise sur le marché

Le pétitionnaire n'a pas proposé de plan de surveillance de la denrée alimentaire ou de l'aliment pour animaux génétiquement modifié(e) consécutive à sa mise sur le marché.

Conclusions du Groupe de travail « Biotechnologie »

Le maïs génétiquement modifié MON89034 x 1507 x NK603 x DAS-40278-9, objet de la présente saisine, est issu de croisements conventionnels entre les maïs MON89034, TC1507, NK603 et DAS-40278-9. Les informations moléculaires présentées dans le dossier permettent de caractériser ce maïs et ne sont pas évocatrices d'un risque lié à son utilisation en alimentation animale ou humaine. Sur la base des éléments fournis par le pétitionnaire, le potentiel allergénique de ce maïs et de ses produits dérivés paraît négligeable.

L'analyse de composition réalisée sur les grains et le fourrage, ainsi que la caractérisation agronomique et phénotypique du maïs MON89034 x 1507 x NK603 x DAS-40278-9 ne permet pas de démontrer que ce maïs est équivalent aux variétés de maïs conventionnelles. Les études de toxicité sub-chronique de 90 jours chez le rat réalisées avec les maïs parentaux TC1507 et NK603 n'ont pas permis d'identifier un risque sanitaire lié à la consommation de grains et produits dérivés de ces maïs. En revanche, les avis de l'Agence relatifs aux demandes d'autorisation de mise sur le marché des maïs MON89034 et DAS-40278-9 sont défavorables, en lien avec les résultats de l'étude de toxicité sub-chronique de 90 jours pour le maïs MON89034 et du fait de l'absence d'une telle étude pour le maïs DAS-40278-9. Il est par conséquent nécessaire de disposer d'une étude de toxicité sub-chronique de 90 jours réalisée avec le maïs MON89034 x 1507 x NK603 x DAS-40278-9. Ce maïs devra avoir été traité avec les herbicides auxquels il est tolérant. Enfin, le pétitionnaire n'a pas réalisé d'évaluation nutritionnelle des denrées alimentaires et aliments pour animaux dérivés du maïs génétiquement modifié MON89034 x 1507 x NK603 x DAS-40278-9.

Dans ces conditions, le GT « Biotechnologie » ne peut pas se prononcer sur la sécurité sanitaire du maïs MON89034 x 1507 x NK603 x DAS-40278-9 et des six sous-combinaisons combinant deux ou trois des événements MON89034, TC1507, NK603 et DAS-40278-9 qui sont incluses dans la demande d'autorisation de mise sur le marché.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de la sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail endosse les conclusions du GT « Biotechnologie » et émet un avis défavorable à la demande d'autorisation de mise sur le marché, au titre du règlement (CE) n° 1829/2003, du maïs MON89034 x 1507 x NK603 x DAS-40278-9 et des six sous-combinaisons combinant deux ou trois des événements MON89034, TC1507, NK603 et DAS-40278-9 qui sont incluses dans la demande d'autorisation de mise sur le marché.

Dr Roger GENET

MOTS-CLES

OGM, maïs MON89034 x 1507 x NK603 x DAS-40278-9, résistance à certains lépidoptères, Cry1F, Cry1A.105, Cry2Ab2, tolérance au glufosinate-ammonium, PAT, tolérance au glyphosate, CP4 EPSPS, tolérance au 2,4-D et aux herbicides de la famille des AOPP, AAD-1

GMO, MON89034 x 1507 x NK603 x DAS-40278-9 maize, resistance to lepidopteran insects, Cry1F, Cry1A.105, Cry2Ab2, glufosinate-ammonium tolerance, PAT, glyphosate tolerance, CP4 EPSPS, tolerance to 2,4-D and AOPP herbicides, AAD-1

BIBLIOGRAPHIE

Afssa (2003a). Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments du 17 octobre 2003 relatif à un 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.

Afssa (2003b). Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments du 17 octobre 2003 relatif à un 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 son importation et l'utilisation des grains à des fins d'alimentation animale au titre de la directive 2001/18/CE.

Afssa (2003c). Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments du 21 février 2003 relatif au rapport d'évaluation initiale établi par les autorités néerlandaises concernant la mise sur le marché de grains et de produits dérivés de maïs de la lignée NK 603 résistant au glyphosate (Roundup Ready) au titre du règlement 258/97.

Afssa (2003d). Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments du 7 mars 2003 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.

Afssa (2004a). Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments du 28 janvier 2004 relatif au rapport d'évaluation initiale des Pays-Bas sur un dossier d'autorisation de mise sur le marché de produits alimentaires issus d'un maïs génétiquement modifié B.t. CRY1F lignée 1507 au titre du règlement (CE) n°258/97 (alimentation humaine).

Afssa (2004b). Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments du 6 mai 2004 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.

Afssa (2004c). Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments du 19 février 2004 relatif aux compléments d'information relatifs à un dossier d'autorisation de mise sur le marché de grains dérivés de semences de maïs contenant l'évènement TC 1507, résistant à certains lépidoptères et tolérant au glufosinate, en vue de leur importation et utilisation à des fins d'alimentation animale au titre de la directive 2001/18/CE.

Afssa (2004d). 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°258/97 (13 janvier 2004).

Afssa (2004e). 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 (5 janvier 2004).

Afssa (2005). Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments du 21 juin 2005 relatif à un dossier d'autorisation de mise sur le marché d'un maïs génétiquement modifié TC1507 x NK603, pour l'importation et l'utilisation en alimentation humaine et animale de grains et de produits dérivés au titre du règlement (CE) n° 1829/2003.

Afssa (2007a). Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments du 20 novembre 2007 relatif à un dossier d'autorisation de mise sur le marché d'un maïs génétiquement modifié MON 89034 x NK 603 résistant à des insectes et tolérant à un herbicide, 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.

Afssa (2007b). Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments du 20 novembre 2007 relatif à un dossier d'autorisation de mise sur le marché d'un maïs génétiquement modifié

MON 89034 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.

Afssa (2009a). Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments du 26 octobre 2009 relatif à la demande d'autorisation de mise sur le marché du maïs hybride génétiquement modifié MON 89034 x 1507 x NK 603, résistant aux insectes et tolérant aux herbicides, pour l'importation et la transformation ainsi que l'utilisation en alimentation humaine et animale de cet OGM, au titre du règlement (CE) n° 1829/2003.

Afssa (2009b). Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments du 2 juin 2009 relatif à un dossier de mise sur le marché de maïs hybrides génétiquement modifiés MON 89034 x 1507 x MON 88017 x 59122, résistant à des insectes et tolérant à des herbicides, pour l'importation et la transformation ainsi que l'utilisation en alimentation humaine et animale de grains et de leurs produits dérivés, au titre du règlement (CE) n° 1829/2003.

Afssa (2010). Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments du 29 janvier 2010 relatif à un dossier d'autorisation de mise sur le marché du maïs hybride génétiquement modifié MON 89034 x NK 603, tolérant à un herbicide et résistant à des insectes, pour la culture, l'importation et la transformation ainsi que l'utilisation en alimentation humaine et animale de cet OGM, au titre du règlement (CE) n° 1829/2003.

Anses (2011). Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail 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.

Anses (2012). Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail du 25 juillet 2012 relatif à un dossier de demande de mise sur le marché, au titre du règlement (CE) n° 1829/2003, du maïs génétiquement modifié MON89034, résistant à certains insectes, pour la culture.

Anses (2015). Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail du 14 septembre 2015 relatif à la demande de renouvellement de l'autorisation de mise sur le marché, au titre du règlement (CE) n° 1829/2003 relatif aux denrées et aux aliments pour animaux génétiquement modifiés, du maïs génétiquement modifié TC1507, développé pour être résistant à certains lépidoptères et tolérant au glufosinate-ammonium, pour l'importation, la transformation ainsi que l'utilisation en alimentation humaine et animale de cet OGM (dossier n° EFSA-GMO-RX-001).

EFSA GMO Panel (2003a). Opinion of the Scientific Panel on Genetically Modified Organisms on a request from the Commission related to the safety of foods and food ingredients derived from herbicide-tolerant genetically modified maize NK603, for which a request for placing on the market was submitted under Article 4 of the Novel Food Regulation (EC) No 258/97 by Monsanto. The EFSA Journal (2003) 9, 1-14.

EFSA GMO Panel (2003b). Opinion of the Scientific Panel on Genetically Modified Organisms on a request from the Commission related to the Notification (Reference CE/ES/00/01) for the placing on the market of herbicide-tolerant genetically modified maize NK603, for import and processing, under Part C of Directive 2001/18/EC from Monsanto. The EFSA Journal (2003) 10, 1-13.

EFSA GMO Panel (2004). Opinion of the Scientific Panel on Genetically Modified Organisms on a request from the Commission related to the Notification (Reference C/NL/00/10) for the placing on the market of insect-tolerant genetically modified maize 1507, for import and processing, under Part C of Directive 2001/18/EC from Pioneer Hi-Bred International/Mycogen Seeds. The EFSA Journal (2004) 124, 1-18.

EFSA GMO Panel (2005a). Opinion of the Scientific Panel on Genetically Modified Organisms on a request from the Commission related to the notification (Reference C/ES/01/01) for the placing on the market of insect-tolerant genetically modified maize 1507, for import, feed and industrial processing and cultivation, under Part C of Directive 2001/18/EC from Pioneer Hi-Bred International/Mycogen Seeds. The EFSA Journal (2005) 181, 1-33.

EFSA GMO Panel (2005b). Opinion of the Scientific Panel on Genetically Modified Organisms on an application (reference EFSA-GMO-NL-2004-02) for the placing on the market of insect-tolerant genetically modified maize 1507, for food use, under Regulation (EC) No 1829/2003 from Pioneer Hi-Bred International/Mycogen Seeds. The EFSA Journal (2005) 182, 1-22.

EFSA GMO Panel (2006a). Opinion of the Scientific Panel on Genetically Modified Organisms on an application (Reference EFSA-GMO-UK-2004-05) for the placing on the market of insect-protected and glufosinate and glyphosate-tolerant genetically modified maize 1507 x NK603, for food and feed uses, import and processing under Regulation (EC) No 1829/2003 from Pioneer Hi-Bred and Mycogen Seeds. The EFSA Journal (2006) 355, 1-23.

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

EFSA GMO Panel (2008a). Scientific Opinion of the Panel on Genetically Modified Organisms on application (Reference EFSA-GMO-NL-2007-37) for the placing on the market of the insect-resistant genetically modified maize MON89034, for food and feed uses, import and processing under Regulation (EC) No 1829/2003 from Monsanto. The EFSA Journal (2008) 909, 1-30.

EFSA GMO Panel (2008b). Scientific Opinion of the Panel on Genetically Modified Organisms on a request from the European Commission to review scientific studies related to the impact on the environment of the cultivation of maize Bt11 and 1507. The EFSA Journal (2008) 851, 1-27.

EFSA GMO Panel (2009a). Scientific Opinion on application (EFSA-GMO-NL-2007-38) for the placing on the market of insect resistant and herbicide tolerant genetically modified maize MON89034 x NK603 for food and feed uses, import and processing under Regulation (EC) No 1829/2003 from Monsanto. EFSA Journal 2009; 7(9): 1320, 29 pp.

EFSA GMO Panel (2009b). Scientific Opinion of the Panel on Genetically Modified Organisms on Application (EFSA-GMO-RX-1507) for renewal of authorisation for the continued marketing of existing products produced from maize 1507 for feed use, under Regulation (EC) No 1829/2003 from Pioneer Hi-Bred International, Inc./Mycogen Seeds. The EFSA Journal (2009) 1138, 1-11.

EFSA GMO Panel (2009c). Scientific Opinion of the Panel on Genetically Modified Organisms on applications (EFSA-GMO-NL-2005-22 and EFSA-GMO-RX-NK603) for the placing on the market of the genetically modified glyphosate tolerant maize NK603 for cultivation, food and feed uses and import and processing, and for renewal of the authorisation of maize NK603 as existing product. The EFSA Journal (2009) 1137, 1-50.

EFSA GMO Panel (2010a). Scientific Opinion on application (EFSA-GMO-NL-2009-65) for the placing on the market of insect resistant and herbicide tolerant genetically modified maize MON 89034 x 1507 x NK603 and all sub-combinations of the individual events as present in its segregating progeny, for food and feed uses, import and processing under Regulation (EC) No 1829/2003 from Dow AgroSciences and Monsanto. EFSA Journal 2010; 8(9): 1782, 34 pp.

EFSA GMO Panel (2010b). Scientific Opinion on application (EFSA-GMO-CZ-2008-62) for the placing on the market of insect resistant and herbicide tolerant genetically modified maize MON 89034 x 1507 x MON 88017 x 59122 and all sub-combinations of the individual events as present in its segregating progeny, for food and feed uses, import and processing under

Regulation (EC) No 1829/2003 from Dow AgroSciences and Monsanto. EFSA Journal 2010; 8(9): 1781, 37 pp.

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

EFSA GMO Panel (2011a). Statement complementing the EFSA GMO Panel scientific opinion on maize MON 89034 x 1507 x NK603 (application EFSA-GMO-NL-2009-65), to cover all subcombinations independently of their origin. EFSA Journal 2011; 9(9): 2377, 8 pp.

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

EFSA GMO Panel (2011c). Scientific Opinion updating the evaluation of the environmental risk assessment and risk management recommendations on insect resistant genetically modified maize 1507 for cultivation. EFSA Journal 2011; 9(11): 2429, 73 pp.

EFSA GMO Panel (2012a). Scientific Opinion updating the risk assessment conclusions and risk management recommendations on the genetically modified insect resistant maize 1507. EFSA Journal 2012; 10(10): 2933, 46 pp.

EFSA GMO Panel (2012b). Scientific Opinion supplementing the conclusions of the environmental risk assessment and risk management recommendations on the genetically modified insect resistant maize 1507 for cultivation. EFSA Journal 2012; 10(11): 2934, 36 pp.

EFSA GMO Panel (2016). Scientific Opinion on an application by DOW AgroSciences LLC (EFSA-GMO-NL-2010-89) for placing on the market the genetically modified herbicide-tolerant maize DAS-40278-9 for food and feed uses, import and processing under Regulation (EC) No 1829/2003. EFSA Journal 2016; 14(12): 4633, 25 pp.

James C (2014). Global Status of Commercialized Biotech/GM Crops: 2014. ISAAA Brief No. 49. ISAAA: Ithaca, NY.

OCDE (2002). Consensus Document on Compositional Considerations for New Varieties of Maize (*Zea Mays*): Key Food and Feed Nutrients, Anti-nutrients and Secondary Plant Metabolites. Series on the Safety of Novel Foods and Feeds No. 6. Organization of Economic Cooperation and Development (OECD), Paris (France), 2002.

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.