

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 7 octobre 2020

## **AVIS**

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

**relatif à une demande d'évaluation de données complémentaires relatives  
au maïs génétiquement modifié MZIR098 (dossier n° EFSA-GMO-DE-2017-142)**

---

*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 20 juillet 2020 par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) pour la réalisation de l'expertise suivante : Demande d'avis relatif à une demande d'évaluation de données complémentaires relatives au maïs génétiquement modifié MZIR098 (dossier n° EFSA-GMO-DE-2017-142).

#### **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/European Food Safety Authority (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.

Dans ce cadre, le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché, au titre du Règlement (CE) n° 1829/2003, du maïs génétiquement modifié MZIR098, développé pour être résistant à certains coléoptères, pour l'importation, la transformation ainsi que l'utilisation en alimentation humaine et animale de cet OGM (dossier n° EFSA-GMO-DE-2017-142) a été évalué par l'Anses à la demande de la DGCCRF en 2018 (saisine 2017-SA-0184). Dans son avis du 23 mai 2018 (Anses, 2018), l'Anses adoptait les conclusions du GT « Biotechnologie » qui étaient : « *La caractérisation moléculaire du maïs MZIR098 est correctement réalisée. L'analyse des résultats présentés par le pétitionnaire ne soulève pas de question particulière en termes de sécurité sanitaire. L'évaluation de la sécurité des protéines eCry3.1Ab, mCry3A et PAT exprimées dans le maïs MZIR098 ne met pas en évidence d'éléments permettant de conclure que ces protéines ont un effet toxique sur la santé humaine et animale. Sur la base des éléments fournis par le*

*pétitionnaire, le potentiel allergénique de ces protéines peut être considéré comme négligeable. Par ailleurs, ces protéines n'ont apparemment pas de propriétés adjuvantes.*

*En revanche, dans l'état actuel du dossier, il n'est pas possible de conclure concernant l'évaluation comparative du maïs MZIR098. Il en est de même pour l'étude de toxicité sub-chronique de 90 jours sur rongeur. Par ailleurs, le GT « Biotechnologie » considère que le pétitionnaire aurait dû détailler davantage les raisons qui lui permettent de considérer que l'allergénicité du maïs MZIR098 est vraisemblablement comparable à celle d'un maïs conventionnel. Enfin, la tolérance au glufosinate-ammonium devrait figurer parmi les caractères revendiqués.*

*Dans ces conditions le GT « Biotechnologie » ne peut pas se prononcer sur la sécurité sanitaire du maïs MZIR098. »*

Des données complémentaires au dossier initial évalué en 2018 ont été fournies par le pétitionnaire à son initiative et à la demande de l'EFSA. Dans la perspective du vote par les Etats membres sur ce dossier au Comité permanent des végétaux, des animaux, des denrées alimentaires et des aliments pour animaux (CPVADAAA), section OGM, la DGCCRF a saisi de nouveau l'Anses afin qu'elle procède à l'évaluation de ces données complémentaires dans le but de déterminer si elles sont de nature à lever les réserves exprimées dans son avis relatif à la consultation initiale.

Le Règlement d'exécution (UE) n° 503/2013 s'applique pour ce dossier.

## **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 effectuée par le Groupe de Travail (GT) « Biotechnologie », réuni les 20 août et 17 septembre 2020 sur la base de rapports initiaux rédigés par cinq rapporteurs. Elle a été conduite en se basant sur les documents guides du panel GMO de l'EFSA (2006, 2011) ainsi que 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](http://www.anses.fr)).

## **3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU GT**

Le maïs MZIR098 a été génétiquement modifié afin d'introduire dans son génome :

- les cassettes d'expression des gènes *ecry3.1Ab* et *mcry3A*. Les protéines codées par ces gènes, eCry3.1Ab et mCry3A, permettent à la plante de résister à certains coléoptères
- et la cassette d'expression du gène *pat-08*. Ce gène code une phosphinothricine N-acétyltransférase (PAT), qui confère à la plante la tolérance au glufosinate-ammonium. Ce caractère est revendiqué pour le maïs MZIR098 et a été utilisé comme marqueur de sélection des plantes transformées.

Si ce maïs venait à être importé, il devrait satisfaire à la réglementation relative à l'utilisation des produits phytosanitaires sur ce type de plantes.

Les sections telles que définies dans le formulaire de commentaires de l'EFSA, sont utilisées ci-dessous. Seuls sont renseignés les paragraphes pour lesquels une actualisation de l'avis de l'Anses du 23 mai 2018 est effectuée.

## **PARTIE II - INFORMATIONS SCIENTIFIQUES**

### **II.1. Identification et caractérisation des dangers**

#### **II.1.2. Caractérisation moléculaire**

##### II.1.2.2. Informations concernant la plante génétiquement modifiée

Les analyses bioinformatiques réeffectuées en 2019 n'ont pas révélé de modification de l'organisation génétique au site d'insertion ou identifié d'ORF supplémentaire au niveau de l'insert ou de ses séquences flanquantes. Elles confirment les conclusions de l'avis de l'Anses (2018).

Dans le dossier initialement déposé, quatre cadres ouverts de lecture (ORF) potentiels avaient été identifiés au niveau de la séquence insérée sur le brin sens de la transcription. Les séquences protéiques déduites correspondantes à ces 4 ORF présentaient des identités globales > 35 % sur une fenêtre glissante de 80 acides aminés, avec des allergènes connus.

Des informations complémentaires sont apportées sur le positionnement de ces ORF et sur leur expression potentielle. Pour trois d'entre eux, l'absence de codon initiateur de la traduction en position N-terminale, dans le cadre de lecture efficient, rend peu probable leur expression dans le maïs MZIR098. Le quatrième ORF se situe en aval d'un promoteur constitutif et d'un codon initiateur de la traduction présent dans le cadre de lecture fonctionnel de la cassette d'expression du gène *mcr3A*. Cependant, l'extrémité N-terminale de cet ORF est localisée dans une séquence intronique dont l'épissage est probable. De plus, la présence du polypeptide potentiellement codé par cet ORF a été recherchée par chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse dans des extraits protéiques issus de feuilles de maïs MZIR098 selon deux approches, une approche spécifique utilisant 2 peptides définis sur la séquence peptidique et une approche plus globale. Des feuilles de la variété témoin isogénique non génétiquement modifiée ont été utilisées comme témoin négatif. L'analyse du protéome de feuilles a été réalisée pour rechercher ce polypeptide potentiel ainsi que les trois protéines exogènes, mCry3a, eCry3.1Ab et PAT. Les trois protéines exogènes sont identifiées dans le maïs MZIR098 mais pas le polypeptide potentiellement issu de la traduction du 4<sup>ème</sup> ORF. Le GT « Biotechnologie » estime que l'approche d'analyses protéomiques mise en œuvre pour rechercher le polypeptide potentiellement exprimé par un ORF est une stratégie pertinente pour documenter l'expression éventuelle d'un ORF généré lors d'une transformation génétique.

L'analyse des homologies de séquences avec des allergènes connus a aussi été réalisée par le GT « Biotechnologie ». Pour trois de ces ORF, les identités de séquences sont régulièrement dispersées le long des séquences peptidiques déduites et n'intéressent qu'un nombre très limité d'acides aminés successifs. Elles paraissent fortuites et dépourvues de signification biologique. La recherche d'homologie entre la séquence peptidique déduite du dernier ORF et des peptides immunotoxiques potentiels (non IgE-mediated adverse immune reactions to foods) met en évidence une identité de séquence avec un peptide capable de déclencher une réponse immunotoxique avérée. L'analyse du docking moléculaire du peptide potentiellement présent dans la séquence protéique hypothétique, dans la corbeille des groupes HLA-DQ2 (code PDB 1S9V) et

HLA-DQ8 (code PDB 4GG6) effectuée par le GT « Biotechnologie » montre que l'ancrage de ce peptide n'est que partiel et n'est pas susceptible de déclencher une réponse immunotoxique.

Des données complémentaires sont présentées pour documenter l'efficacité et la sensibilité des dosages des trois protéines exogènes mCry3a, eCry3.1Ab et PAT dans les différents tissus ainsi que pour expliquer les calculs de conversion entre les unités en matière sèche et en matière fraîche.

#### II.1.2.4. Conclusions de la caractérisation moléculaire

De nouvelles données fournies par le pétitionnaire documentent l'expression potentielle des 4 ORF identifiés dans la séquence insérée dans le maïs MZIR098, dont la recherche expérimentale d'un produit de traduction dans le protéome foliaire. L'ensemble des données disponibles conduit à supposer que l'expression de ces 4 ORF est peu probable en raison de l'absence de séquences régulatrices adéquates et de l'absence de peptide synthétisé (pour l'ORF se situant à proximité d'un ATG fonctionnel). De plus, les homologues de séquences avec des allergènes connus sont dispersées et semblent fortuites pour 3 des ORF et ne pouvant pas être susceptible de déclencher une réponse immunotoxique pour le dernier ORF.

Les éléments complémentaires présentés dans le dossier concernant la caractérisation moléculaire du maïs MZIR098 ne soulèvent pas de question particulière nouvelle liée à l'utilisation de ce maïs en alimentation animale ou humaine et ne remettent pas en cause la conclusion du GT « Biotechnologie » relative à ce volet du dossier.

### II.1.3. Evaluation comparative

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

L'identité du témoin codé « E06 » avec la variété témoin non génétiquement modifiée de fonds génétique (NP2391/NP2222) est vérifiée par les numéros d'identification du matériel végétal figurant dans les rapports d'étude portant sur les essais au champ disponibles dans le dossier initial (analyse comparative de la composition et analyse des caractéristiques agronomiques et phénotypiques) et dans le récapitulatif des génotypes testés pour l'ensemble des expérimentations figurant dans les nouvelles données.

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

Les rapports d'étude sur les essais au champ ont été amendés mais l'indication de traitement de certains essais avec du glyphosate subsiste alors que le maïs MZIR098 n'est pas tolérant au glyphosate mais au glufosinate-ammonium. Le doute sur les données fournies émis dans l'avis Anses (2018) n'est donc pas levé par les données complémentaires.

Les raisons ayant conduit au retrait de deux sites d'essais sont fournies ainsi que de nombreuses données agronomiques et données sur les conditions pédoclimatiques et de culture des maïs. Le GT « Biotechnologie » n'a pas de commentaire à apporter sur ces données.

#### II.1.3.4. Analyse comparative de la composition

Des informations complémentaires sont apportées à l'analyse statistique des données issues des essais au champ et à l'interprétation des résultats. Néanmoins, les valeurs moyennes des données de composition pour les variétés commerciales de référence ne sont pas complétées par les écarts-types ou les plages de variation de ces données. Le GT « Biotechnologie » le regrette car

cela empêche la comparaison des données de composition du maïs MZIR098 et de son témoin isogénique avec les variétés commerciales co-cultivées dans les essais au champ.

#### II.1.3.7. Conclusions de l'évaluation comparative

Les éléments complémentaires apportés ne lèvent pas l'ambiguïté de la mention d'un traitement par du glyphosate du maïs génétiquement modifié alors que le maïs MZIR098 n'est pas tolérant à cet herbicide. Par ailleurs, les écarts-types ou les plages de variation des données de composition pour les variétés commerciales de référence seraient utiles pour l'évaluation comparative avec les données de composition du maïs MZIR098 et de son témoin isogénique.

Le GT « Biotechnologie » considère qu'il n'est pas possible de conclure concernant l'évaluation comparative du maïs MZIR098.

### II.1.4. Toxicologie

#### II.1.4.1. Analyse des protéines nouvellement exprimées

Les preuves de l'absence de glycosylation des protéines eCry3.1Ab, mCry3A et PAT extraites de feuilles de maïs MZIR098 ou produites dans *Escherichia coli* sont apportées par le pétitionnaire dans de nouveaux documents. Elles confortent les données prouvant l'équivalence entre les protéines exogènes isolées du maïs et celles produites dans *E. coli* et donc la possibilité d'utiliser les protéines produites dans *E. coli* pour vérifier la sécurité des protéines comme cela a été fait dans le dossier initial.

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

Une première étude de toxicité subchronique de 90 jours a été menée en 2016-2017, selon un protocole s'appuyant sur la ligne directrice OCDE 408 (1998) et en conformité avec les Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL). Elle figurait dans le dossier initial et était discutée dans l'avis de l'Anses (2018), en soulignant notamment le nombre insuffisant d'animaux testés. Une deuxième étude de toxicité subchronique de 90 jours a été menée en 2017. Elle fait partie des données complémentaires transmises à l'initiative du pétitionnaire.

Le protocole des 2 études est semblable. Quatre groupes de 10 rats mâles et 10 rats femelles, souche Wistar, ont été nourris avec des régimes alimentaires contenant :

- 10 % (p/p) d'un témoin non génétiquement modifié de même fonds génétique que le maïs MZIR098 (groupe 1) ;
- 41,5 % (p/p) de ce même témoin (groupe 2) ;
- 10 % (p/p) de la variété génétiquement modifiée MZIR098 (groupe 3) ;
- 41,5 % (p/p) de la variété génétiquement modifiée MZIR098 (groupe 4).

Les régimes contenant 10 % de maïs témoin ou MZIR098 n'ont pas été équilibrés de manière à contenir 41,5 % de maïs au total.

Le pétitionnaire confirme que le maïs génétiquement modifié utilisé pour ces deux études a été traité avec du glufosinate-ammonium. Les grains de maïs témoin et MZIR098 utilisés dans la préparation des aliments pour les deux études sont issus de la même culture aux USA en 2014. Les analyses réalisées sur les aliments distribués aux 4 groupes d'animaux montrent qu'ils sont équivalents sur le plan nutritionnel et en termes de teneurs en contaminants.

De nombreuses informations complémentaires portent sur les analyses statistiques et sur le mode d'interprétation des résultats par le pétitionnaire. Pour la deuxième étude comme pour la première,

le pétitionnaire a utilisé un modèle statistique incluant un effet sexe, un effet bloc dans le sexe, un effet génotype, un effet dose, les interactions 2 à 2 entre sexe, génotype et dose et l'interaction des 3 termes, sexe, génotype et dose. Le GT « Biotechnologie » considère que ce modèle statistique restreint la possibilité de mettre en évidence des différences significatives.

Pour les deux études, le GT « Biotechnologie » regrette que les données historiques soient présentées uniquement pour quelques paramètres et non pour l'ensemble des paramètres mesurés. Le nombre d'animaux (10 rats/groupe/sexe) ne correspond pas aux recommandations de l'Anses (2011) et du Comité scientifique de l'EFSA (2011) en la matière, et le pétitionnaire ne fournit pas d'analyse de la puissance, alors qu'il s'agit d'une exigence du Règlement d'exécution (UE) n° 503/2013 en vigueur pour ce dossier. Dans ces conditions, il n'est pas possible de conclure sur la sécurité du maïs MZIR098 à partir de ces deux études de toxicité subchronique de 90 jours.

#### II.1.4.5. Conclusions de l'évaluation toxicologique

L'expertise des nouveaux éléments conduit le GT « Biotechnologie » à confirmer que l'évaluation de la sécurité des protéines eCry3.1Ab, mCry3A et PAT exprimées dans le maïs MZIR098 ne met pas en évidence d'éléments permettant de conclure que ces protéines aient un effet toxique sur la santé humaine et animale.

En raison d'un trop faible nombre d'animaux mis en œuvre dans chacune des deux études, de l'absence d'un calcul de puissance statistique et de la transmission partielle des données historiques, le GT « Biotechnologie » n'est pas en mesure de se prononcer sur la sécurité du maïs MZIR098 sur la base de chacune des deux études de toxicité orale subchronique pendant 90 jours, présente dans le dossier initial et ajoutée dans les nouveaux éléments. Le GT « Biotechnologie » regrette qu'au lieu de deux études réalisées avec des effectifs de 10 rats, le pétitionnaire n'ait pas choisi de réaliser une étude de toxicité subchronique pendant 90 jours chez le rat répondant pleinement aux exigences du Règlement d'exécution (UE) n° 503/2013, avec un effectif de 20 rats comme le recommande l'Anses (2011). Une méta-analyse serait une approche pertinente pour mieux exploiter les deux expériences et éventuellement permettre de conclure sur une absence d'effet néfaste en lien avec le traitement.

Le GT « Biotechnologie » ne peut pas se prononcer sur la sécurité sanitaire du maïs MZIR098.

#### II.1.5. Allergénicité

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

Les analyses bioinformatiques actualisées en 2019 par le pétitionnaire et en 2020 par le GT « Biotechnologie » ne révèlent pas d'identités globales ou locales des protéines eCry3.1Ab, mCry3A et PAT exprimées dans le maïs MZIR098, avec des allergènes connus, ni avec des toxines avérées ou avec des peptides immunotoxiques de la maladie cœliaque.

Le pétitionnaire n'évoque pas le problème du caractère adjuvant des protéines Cry discuté dans diverses publications. Le GT « Biotechnologie » a examiné deux publications divergentes portant sur la recherche de l'activité immunogène, allergique ou adjuvante de la toxine Cry1Ab (Andreassen *et al.*, 2015) et de la toxine Cry1Ac (Santos-Vigil *et al.*, 2018). En conclusion du rapport de Parenti *et al.* (2019) : "*The publication by Santos-Vigil et al. (2018) does not bring new elements that would lead the EFSA GMO Panel to reconsider the outcome of its previous scientific opinions on genetically modified crops with Cry1Ac. Therefore, EFSA considers that the previous risk assessment conclusions on GM crops with Cry1Ac remain valid and applicable.*", le panel GMO de l'EFSA considère que les résultats rapportés dans la publication de Santos-Vigil *et al.* (2018) sur Cry1Ac ne remettent pas en cause l'avis de l'EFSA qui estime que la teneur en toxines Cry dans les PGM est insuffisante pour déclencher un effet adjuvant et provoquer une réaction

allergique. Dans un commentaire, Joshi *et al.* (2016)<sup>1</sup> discutent des résultats présentés dans les publications faisant état d'un pouvoir adjuvant des protéines Cry et concluent qu'en raison de leur taux d'expression très faible dans les PGM « *il est peu probable que les protéines Cry puissent fonctionner comme des adjuvants* ».

Sans négliger la possibilité que des toxines Cry puissent avoir un effet adjuvant chez l'Homme, le GT « Biotechnologie » estime que les teneurs en protéines eCry3.1Ab et en mCry3A présentes dans le maïs MZIR098 semblent insuffisantes pour déclencher un effet adjuvant et provoquer une réaction allergique. Les éléments complémentaires ne remettent donc pas en cause la conclusion précédente relative à l'allergénicité.

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

Le pétitionnaire présente plusieurs nouvelles évaluations des expositions alimentaires au maïs MZIR098 pour l'animal et l'Homme. Seules sont reprises les plus récentes dans ce chapitre.

Pour réaliser les calculs d'exposition alimentaire pour l'Homme et l'animal, les hypothèses ont été modifiées en utilisant les concentrations moyennes des protéines eCry3.1Ab et mCry3A mesurées dans les grains et dans la plante entière de maïs MZIR098 et en calculant une concentration moyenne en protéine PAT à partir de la limite de détection de cette protéine dans les deux matrices. Elles sont de 0,022 µg/g de matière fraîche pour PAT, de 1,42 µg/g de matière fraîche pour eCry3.1Ab et de 7,55 µg/g de matière fraîche pour mCry3A pour les grains et de 0,053 µg/g de matière fraîche pour PAT, de 3,64 µg/g de matière fraîche pour eCry3.1Ab et de 7,77 µg/g de matière fraîche pour mCry3A pour la plante entière.

L'estimation de la consommation journalière des protéines eCry3.1Ab, mCry3A et PAT **par l'animal** est fondée sur les données de l'OCDE (2013) relatives à la consommation de maïs par les animaux d'élevage, les teneurs moyennes en protéines du fourrage, des grains de maïs et des co-produits issus de grains de maïs MZIR098 et un scénario du pire cas (tout le maïs consommé est considéré comme étant du maïs MZIR098). Les teneurs en protéines eCry3.1Ab, mCry3A et PAT des co-produits sont calculées en fonction de la teneur en protéines totales de ces matrices. Dans ces conditions, les apports journaliers les plus élevés sont obtenus chez les agneaux. Ce scénario correspondrait alors à une ingestion de 0,0065 mg/kg de poids corporel/jour pour PAT, de 0,426 mg/kg de poids corporel/jour pour eCry3.1Ab et de 1,89 mg/kg de poids corporel/jour pour mCry3A.

L'estimation de l'exposition alimentaire aiguë et chronique **de l'Homme** aux protéines eCry3.1Ab, mCry3A et PAT via la consommation de produits à base de grains de maïs MZIR098 est réalisée selon les recommandations de l'EFSA (2015).

Les données de consommation aiguë et chronique des denrées sont issues des données de l'EFSA Comprehensive European Food Consumption Database (avril 2018).

Des hypothèses conservatives sont formulées :

- tout le maïs consommé est du maïs MZIR098,
- les procédés de transformation des denrées n'impactent pas les concentrations en protéines exogènes qui restent identiques à celles présentes dans les grains de maïs MZIR098.

<sup>1</sup> Affiliations des auteurs : Monsanto Company, BASF Plant Science, ILSI Health and Environmental Sciences Institute, Dow AgroSciences, Bayer SAS, Bayer CropScience, U.S. Environmental Protection Agency, DuPont Haskell Global Centers for Health and Environmental Sciences, Syngenta Crop Protection, Copenhagen University Hospital at Gentofte, Guangzhou Medical University, University of Amsterdam.

Les expositions alimentaires aiguë et chronique de l'Homme aux protéines eCry3.1Ab, mCry3A et PAT via la consommation de denrées à base de grains de maïs MZIR098 sont alors calculées selon les mêmes équations et pour toutes les catégories de population et chaque étude alimentaire présente dans la base EFSA. En sélectionnant les données de consommation aiguë ou chronique des denrées contenant du maïs et la protéine exogène (protéines eCry3.1Ab, mCry3A et PAT), l'exposition alimentaire aiguë et chronique correspond au percentile 95 de la denrée la plus contributrice auquel s'ajoute la somme des consommations moyennes des autres denrées puis l'ensemble est multiplié par le pourcentage de concentration moyenne en protéines totales de la denrée ainsi que par la concentration moyenne de la protéine exogène dans le grain de maïs MZIR098.

Sont reprises dans le tableau 1, les expositions alimentaires moyennes aiguë et chronique calculées en protéines eCry3.1Ab, mCry3A et PAT les plus élevées en indiquant aussi le pays et la catégorie de population.

**Tableau 1** : Expositions alimentaires moyennes aiguë et chronique de l'Homme aux protéines eCry3.1Ab, mCry3A et PAT les plus élevées via la consommation de denrées à base de grains de maïs MZIR098. Les valeurs sont exprimées en µg/kg de poids corporel/jour.

		Pays	Catégorie de population	PAT	eCry3.1Ab	mCry3A
Exposition aiguë	Enfants	Portugal	Enfants en bas âge (Toddlers)	0,48	27,29	145,11
	Adultes	Lettonie	Adultes	0.210	11.71	62.24
Exposition chronique	Enfants	Portugal	Enfants en bas âge (Toddlers)	0,19	11,0	58,7
	Adultes	Lettonie	Adultes	0.08	4,78	25,4

## II.7 Informations complémentaires sur la sécurité des denrées et des aliments pour animaux génétiquement modifiés

Le pétitionnaire avait présenté dans le dossier initial une première analyse de la littérature sur la période 2007-2017. Parmi les informations complémentaires se trouve une seconde analyse de la littérature sur la période 2007-2018, dont les modalités et les résultats sont détaillés dans un rapport. Le pétitionnaire indique avoir suivi les recommandations de l'EFSA (2017) pour procéder à cette revue systématique de la littérature.

La formulation de la question, la recherche par mots clés, les combinaisons des termes et les opérateurs booléens sont appropriés.

Les quatre bases de données utilisées par le pétitionnaire sont pertinentes et couvrent les domaines scientifiques nécessaires à la revue systématique du maïs MZIR098. Elle a été complétée par des références complémentaires identifiées dans des avis scientifiques provenant de 13 organismes sanitaires. Les critères d'inclusion pour la sélection des articles sont décrits et jugés adéquats par le GT « Biotechnologie ».

Le pétitionnaire a fait appel à 2 « reviewers » pour conduire cette analyse de façon indépendante. Le GT « Biotechnologie » regrette l'absence d'informations sur le choix des « reviewers » qui doivent renseigner leurs niveaux de compétences et d'indépendance.

Cette revue de la littérature a permis d'identifier 3736 références distinctes. Après sélection sur les critères d'inclusion, 98 références ont été soumises à lecture et évaluation (la liste des titres est présente dans le dossier). Après analyse, les « reviewers » ont exclu 84 publications (titres et raisons d'exclusion fournies) et ont jugé pertinentes 14 publications. Ces 14 publications sont

mises à disposition dans le dossier. Cinq concernent l'allergénicité des protéines exogènes, 8 la caractérisation moléculaire (7 sont des brevets) et la dernière, la persistance et la dissémination du maïs conventionnel dans l'environnement.

Des éléments complémentaires et actualisations de cette revue de la littérature sont présentés. La revue de la littérature s'étend ainsi jusqu'à mars 2020. Deux publications complémentaires concernant la caractérisation moléculaire sont identifiées : un brevet et un article portant sur le maïs MZIR098 (Walters, 2020).

Selon le pétitionnaire, cette « scoping review » n'a pas mis en évidence de risque sanitaire pour la consommation humaine ou animale du maïs MZIR098.

### **Conclusions du Groupe de travail « Biotechnologie »**

Des données complémentaires fournies par le pétitionnaire depuis l'avis de l'Anses du 23 mai 2018 permettent de valider la revendication de la tolérance au glufosinate-ammonium pour le maïs MZIR098, de vérifier par des analyses bioinformatiques actualisées la caractérisation moléculaire et la recherche d'homologies de séquences avec des allergènes et des toxines connus, de compléter la caractérisation moléculaire par des analyses de protéome, de confirmer le maïs « E06 » en tant que variété témoin isogénique non génétiquement modifiée, de connaître les raisons d'exclusion de deux sites expérimentaux d'essais au champ et de compléter les calculs d'exposition alimentaire pour l'Homme et l'animal ainsi que la revue de la littérature.

En l'absence d'éclaircissements concernant la mention de traitement avec du glyphosate sur le maïs génétiquement modifié pour certains essais au champ alors que le maïs MZIR098 n'est pas tolérant à cet herbicide, il n'est pas possible de conclure avec certitude concernant l'évaluation comparative.

Les données complémentaires concernant la première étude de toxicité orale subchronique pendant 90 jours chez le rat présentée dans le dossier initial et la deuxième étude nouvellement fournie sont insuffisantes pour permettre de se prononcer sur la sécurité sanitaire du maïs MZIR098.

Dans l'état actuel du dossier, le GT « Biotechnologie » ne peut pas se prononcer sur la sécurité sanitaire du maïs MZIR098.

## **4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE**

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) a été saisie le 20 juillet 2020 par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) pour évaluer des données complémentaires relatives au maïs génétiquement modifié MZIR098, dont le dossier initial avait fait l'objet d'un avis de l'Agence du 23 mai 2018 (saisine 2017-SA-0184). Si cet avis prenait acte de la pertinence de différents volets du dossier soumis (caractérisation moléculaire, évaluation de la sécurité des protéines nouvellement exprimées, potentiel allergénique), l'impossibilité de conclure concernant l'évaluation comparative et l'étude de toxicité subchronique pendant 90 jours sur rongeurs (effectif insuffisant et calcul de puissance absent) ne permettaient pas au GT « Biotechnologie » de se prononcer sur la sécurité sanitaire du maïs génétiquement modifié MZIR098, au regard des exigences du Règlement d'exécution (UE) n°503/2013.

Les données complémentaires fournies par le pétitionnaire visent à répondre aux questions et demandes formulées par l'EFSA, sans que celle-ci ne soit tenue de reprendre à son compte l'ensemble des commentaires formulés par les Etats membres.

Parmi les éléments de dossier fournis ou actualisés, et bien que des compléments utiles ont été apportés, aucun n'a répondu au besoin de vérification/clarification sur les données de l'évaluation comparative, qui continuent de comporter des indications erronées. S'agissant de l'étude de toxicité subchronique, une seconde étude, de même conception que la première a été fournie, sans qu'une analyse ou une démonstration ne soit apportée par le pétitionnaire que l'ensemble formé par les deux études déposées permettrait de répondre aux objectifs du référentiel réglementaire.

Aussi, l'Anses endosse les conclusions du GT « Biotechnologie » qui constate, à nouveau, ne pas pouvoir se prononcer sur la sécurité du maïs MZIR098 compte tenu de l'absence de certaines données au regard des exigences du Règlement d'exécution (UE) n° 503/2013.

Roger Genet

## MOTS-CLES

OGM, maïs MZIR098, résistance aux coléoptères, tolérance au glufosinate-ammonium, eCry3.1Ab, mCry3A, PAT

GMO, MZIR098 maize, resistance to coleopteran insects, glufosinate-ammonium tolerance, eCry3.1Ab, mCry3A, PAT

## BIBLIOGRAPHIE

Andreassen M, Bøhn T, Wikmark OG, Van den Berg J, Løvik M, Traavik T, Nygaard UC. 2015. "Cry1Ab protein from *Bacillus thuringiensis* and MON810 Cry1Ab-transgenic maize exerts no adjuvant effect after airway exposure". *Scand. J. Immunol.* 81:192-200

Anses. 2011. Recommandations pour la mise en œuvre de l'analyse statistique des données issues des études de toxicité sub-chronique de 90 jours chez le rat dans le cadre des demandes d'autorisation de mise sur le marché d'OGM. Avis de l'ANSES, rapport d'expertise collective, 95 pages.

Anses. 2018. Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail du 23 mai 2018 relatif à une demande d'autorisation de mise sur le marché, au titre du Règlement (CE) n° 1829/2003, du maïs génétiquement modifié MZIR098, développé pour être résistant à certains coléoptères, pour l'importation, la transformation ainsi que l'utilisation en alimentation humaine et animale de cet OGM (dossier n° EFSA-GMO-DE-2017-142). Saisine 2017-SA-0184

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

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

EFSA. 2015. "Use of EFSA comprehensive European food consumption database for estimating dietary exposure to genetically modified foods". *EFSA Journal* 13:4034, 11 pp.

EFSA, Devos Y, Guajardo IM, Glanville J and Waigmann E. 2017. "Explanatory note on literature searching conducted in the context of GMO applications for (renewed) market authorisation and annual post-market environmental monitoring reports on GMOs authorised in the EU market". *EFSA supporting publications* 14(4), EN-1207, 1–48.

EFSA Scientific Committee. 2011. "Guidance on conducting repeated-dose 90-day oral toxicity study in rodents on whole food/feed." *EFSA Journal* 9 (12): 2438, 21 pp.

Joshi SS, Barnett B, Doerrer NG, Glenn K, Herman RA, Herouet-Guicheney C, Hunst P, Kough J, Ladics GS, McClain S, Papineni S, Poulsen LK, Rasclé JB, Tao AL, van Ree R, Ward J, Bowman CC. 2016. "Assessment of potential adjuvancity of Cry proteins". *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 79:149-155.

NF X50-110:2003 Qualité en expertise - Prescriptions générales de compétence pour une expertise. AFNOR (indice de classement X 50-110).

OCDE. 2013. "Guidance Document on Residues in Livestock." Series on Pesticides, No. 73. Organization of Economic Cooperation and Development (OECD), Paris (France).

OCDE. 2018. « Essai n° 408: Toxicité orale à doses répétées - rongeurs: 90 jours », Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques, Section 4, Editions OCDE, Paris.

Parenti M. D., Santoro A., Del Rio A., Franceschi C., 2019. "Literature review in support of adjuvanticity/immunogenicity assessment of proteins". EFSA supporting publication 2019:EN-1551. 68 pp. doi:10.2903/sp.efsa.2019.EN-1551

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.

Santos-Vigil KI, Ilhuicatzí-Alvarado D, García-Hernández AI, Herrera-García JS, Moreno-Fierros L. 2018. "Study of the allergenic potential of *Bacillus thuringiensis* Cry1Ac toxin following intra-gastric administration in a murine model of food-allergy". Int. Immunopharmacol. 61, 185-196.

Walters F S, Young S, Graser G. 2020. "Meeting technical challenges for protein characterization and surrogate equivalence studies that resulted from insecticidal protein co-expression in maize event MZIR098". Transgenic Res 29, 109–124.