

COMMISSION DU Génie BIOMOLECULAIRE

Paris, le 16 septembre 2004

AVIS

La Commission du génie biomoléculaire a été saisie, le 23 août 2004, par les autorités compétentes françaises (Direction générale de l'alimentation) d'une demande d'avis relatif à une nouvelle analyse de résultats présentés dans le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché déposé par **MONSANTO EUROPE** auprès des autorités compétentes allemandes pour évaluation initiale sous la référence **C/DE/02/9**, au titre de l'article 15 de la directive 2001/18/CE (partie C). Ce dossier concerne "la DEMANDE DE MISE SUR LE MARCHE de maïs génétiquement modifié MON 863 et de l'hybride MON 863 x MON 810" en vue de son importation dans l'Union Européenne pour son utilisation dans l'alimentation animale, transformé ou non.

La Commission du génie biomoléculaire, réunie en séance plénière le 28 octobre 2003, avait procédé à l'examen des compléments d'information relatifs au dossier déposé par MONSANTO EUROPE sous la référence **C/DE/02/9**, et avait rendu un avis le 31 octobre 2003. Un nouvel avis avait été rendu le 25 juin 2004 suite à l'examen de nouveaux compléments d'information apportés par MONSANTO EUROPE sur l'étude de toxicité subchronique sur rat, 90 jours, présentée dans le dossier déposé par MONSANTO EUROPE sous la référence **C/DE/02/9**.

La Commission du génie biomoléculaire réunie en séance plénière le 14 septembre 2004, sous la présidence du Professeur Marc FELLOUS, a procédé à l'examen d'une analyse complémentaire des résultats de l'étude de toxicité subchronique sur rat, 90 jours, présentée dans le dossier déposé par MONSANTO EUROPE sous la référence **C/DE/02/9**.

1. Rappel des conclusions de l'avis du 25 juin 2004

La Commission du génie biomoléculaire a considéré dans son avis du 25 juin 2004 que les données fournies sur le poids et les anomalies des reins ne permettaient ni de conclure à un effet toxique de la consommation du maïs MON 863 sur la santé animale, ni de conclure que les différences observées sont fortuites, sans informations complémentaires qui pourraient être obtenues :

- à partir d'une analyse des observations histo-pathologiques des coupes de rein provenant de l'essai à 90 jours, par un expert anatomo-pathologiste indépendant ;
- à partir d'une nouvelle étude à 90 jours chez le rat, centrée sur les paramètres qui ont été l'objet des questions de la Commission ;
- à partir d'un recueil d'observations des reins réalisées lors des examens vétérinaires post abattage sur des animaux de rente nourris avec du maïs MON 863, si un tel recueil s'avère réaliste. Une telle étude suppose une traçabilité des animaux nourris avec du maïs MON 863 et un contrôle de la nourriture fournie aux animaux.

La Commission du génie biomoléculaire a également estimé qu'elle ne pouvait pas conclure sur le risque pour la santé animale en ce qui concerne l'hybride MON 863 x MON 810.

2. Evaluation de l'analyse complémentaire

L'analyse complémentaire apportée par MONSANTO consiste en un ré-examen par deux experts internationaux des préparations histologiques de reins de rats qui ont fait l'objet de l'étude initiale. Elles concernent les reins de rats nourris pendant 13 semaines avec un aliment contenant 33 % de maïs isogénique LH 82 X A 634 (lot témoin) ou 33 % de maïs transgénique MON 863 (lot traité). Ces examens histologiques ont été effectués «en aveugle». Les deux experts ont également analysé les observations nécropsiques, les données relatives au poids des reins, aux analyses sanguines (urée et créatinine) et urinaires. Le rapport comporte le résultat des observations et des conclusions des experts. Sont annexés les fiches de compte-rendus histologiques individuels et les tableaux de prévalence des lésions rénales observées, les résultats des examens individuels des analyses biologiques sanguines et urinaires, les poids individuels des organes et les observations macroscopiques faites sur certains organes dont les reins. Le rapport conclut à l'absence d'effet toxique pour le rein lié à l'administration du maïs MON 863 dans l'alimentation.

2.1 Analyse anatomopathologique

Les lésions observées sont dominées par la néphropathie chronique progressive (NCP) et des infiltrations minérales rénales dites aussi de néphrocalcinose (NC).

La NCP est une affection rénale, progressive, qui s'observe avec une haute prévalence dans toutes les souches de rat utilisées dans les études de toxicologie précliniques.

D'apparition plus ou moins précoce, elle affecte préférentiellement les mâles, avec une sévérité qui va croissante avec l'âge. Son étiologie est inconnue. Néanmoins plusieurs facteurs, intervenant sur sa fréquence et sur son évolution, ont été identifiés. Parmi eux, il convient de retenir l'alimentation (l'évolution de la NCP est ralentie par une restriction alimentaire et par un régime hypoprotéique).

Plusieurs composés chimiques sont susceptibles d'aggraver l'évolution de la NCP. Il faut noter, en terme de pathologie comparée, que la NCP du rat ne reconnaît aucun homologue en pathologie rénale de l'homme.

Les infiltrations locales ou multifocales à cellules mononucléées sont des lésions inflammatoires d'évolution subaiguë, isolées ou accompagnant la NCP.

La néphrocalcinose ou infiltration minérale des reins, plus fréquente à la jonction cortico-médullaire, est une lésion banale des rats jeunes et adultes. Elle est commune dans la plupart des souches de rats utilisés en toxicologie. Elle affecte plus fréquemment les femelles. La teneur en Calcium et en Phosphore de la ration, le rapport Ca/P, les carences en Magnésium, en Chlore et un Ph urinaire élevé sont considérés comme des facteurs favorisant la NC.

Les autres lésions observées sont banales ; leur rareté et le caractère aléatoire de leur répartition entre les groupes et les sexes conduisent à les considérer comme fortuites.

Aucune autre lésion, non présente dans le lot témoin, n'est observée dans le lot de rats nourris avec l'OGM.

2.2 – Analyse des prévalences

L'observation brute de la prévalence sur 20 rats des lésions les plus représentées dans l'étude montre une plus haute prévalence des lésions de NCP, chez les mâles, dans le lot de rats nourris avec l'OGM (18 vs 14).

Compte-tenu du caractère banal et fréquent de ces deux lésions, les différences observées dans leurs prévalences ne peuvent être retenues comme indicatrices de l'association de ces

lésions au traitement. Cette interprétation est renforcée par l'absence de lésions microscopiques des tubules rénaux qui seraient révélatrices d'un effet néphrotoxique. Elle repose également sur l'absence de perturbations des fonctions rénales, sanguines et urinaires.

En tout état de cause, une analyse statistique par évaluation du risque relatif associé au traitement ne permet pas de rejeter l'hypothèse selon laquelle le traitement n'affecte pas le risque d'apparition de la lésion. Le test de Fisher utilisé se révèle non significatif.

Mais il faut noter que les effectifs sont limités et que la puissance statistique d'une telle analyse est faible.

2.3- Poids des reins

Le poids des reins dans le lot nourri avec du maïs MON 863 est significativement inférieur par rapport à celui du lot témoin. Cette réduction se manifeste également lorsque l'on rapporte le poids des reins au poids total des rats, reflétant ainsi une croissance moindre du rein par rapport à celle de l'animal. Même si cette différence ne s'accompagne pas de modification des paramètres biologiques de la physiologie rénale ni d'un effet néphrotoxique qui se manifesterait au contraire par un accroissement du poids des reins, elle doit être approfondie.

3. Conclusions

Suite à l'examen de l'analyse complémentaire des résultats de l'étude toxicologique sur rat, la Commission du génie biomoléculaire considère que ces résultats ne mettent pas en évidence d'effet toxique sur le rein lié à la consommation du maïs MON 863.

En conséquence, dans l'état des connaissances et sur la base de l'ensemble des informations fournies sur le maïs MON 863 dans le cadre du dossier C/DE/02/9, la Commission du génie biomoléculaire considère que ces informations ne mettent pas en évidence de risque pour la santé animale lié à la consommation du maïs MON 863.

Toutefois, les données fournies ne permettant pas d'expliquer les différences observées pour le poids des reins, entre le lot de rats nourris avec le MON 863 et le lot témoin, la Commission du génie biomoléculaire recommande de compléter les données sur ce paramètre, qui pourraient être obtenues dans le cadre d'une nouvelle étude en cours de 90 jours chez le rat, centrée sur ce paramètre.

Le Président

signé

Marc FELLOUS