
COMITÉ SCIENTIFIQUE

AVIS

en réponse à la saisine HCB – dossier BE-2015-125¹.

Paris, le 18 décembre 2015

Le Haut Conseil des biotechnologies (HCB) a été saisi le 7 octobre 2015 par les autorités compétentes françaises (le ministère de l'Agriculture, de l'Agroalimentaire et de la Forêt) d'une demande d'avis relative au dossier **EFSA-GMO-BE-2015-125** de demande d'autorisation de mise sur le marché du maïs génétiquement modifié **MON 87403** à des fins d'importation, transformation, alimentation humaine et animale.

Ce dossier a été déposé par la société **Monsanto** auprès des autorités compétentes belges sur le fondement du **règlement (CE) n° 1829/2003**. Dans le cadre de ce règlement, l'évaluation des dossiers de demande de mise sur le marché est confiée à l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA). Les Etats membres disposent de trois mois pour envoyer leurs commentaires à l'EFSA en contribution à l'évaluation du dossier.

Dans ce contexte, le HCB est invité à proposer des commentaires à destination de l'EFSA au plus tard le 28 décembre 2015.

Le Comité scientifique (CS)² du HCB a examiné le dossier en séance du 16 décembre 2015 sous la présidence de Jean-Christophe Pagès. Le présent avis a été adopté par voie électronique le 18 décembre 2015 et publié le 28 décembre 2015.

¹ La saisine HCB- - dossier BE-2015-125 est reproduite dans l'Annexe 1.

² Les modalités de l'élaboration de l'avis et la composition du CS sont indiquées dans l'Annexe 2.

RESUME DE L'AVIS³

Le Haut Conseil des biotechnologies (HCB) a été saisi sur le fondement du règlement (CE) n° 1829/2003 d'une demande d'avis relative au dossier EFSA-GMO-BE-2015-125 dans le but de proposer des commentaires à destination de l'EFSA en contribution à l'évaluation européenne du dossier, et d'éclairer les autorités compétentes françaises dans une étape intermédiaire en amont du vote à la Commission européenne. Déposé par la société Monsanto, ce dossier est une demande d'autorisation de mise sur le marché du maïs MON 87403 à des fins d'importation, transformation, alimentation humaine et animale dans l'Union européenne.

Description du produit

Le maïs génétiquement modifié MON 87403 exprime le transgène *ATHB17* d'*Arabidopsis thaliana*, supposé induire une augmentation de rendement du maïs MON 87403 dans une gamme de conditions environnementales où il est destiné à être cultivé.

Le maïs MON 87403 a été produit par le transfert du transgène dans la variété conventionnelle LH244 par le biais d'*Agrobacterium tumefaciens*. La caractérisation moléculaire et génétique du maïs MON 87403 indique que l'ADN-T portant la cassette d'expression du gène *ATHB17* est présent en un locus d'insertion et en une copie unique. Le caractère induit par l'expression du transgène est stable au cours des générations d'auto-fécondations et de croisements. Aucun autre transgène que celui porté par l'ADN-T n'est présent dans le maïs MON 87403. L'insertion n'interrompt pas de séquences codantes ou régulatrices connues ou reconnaissables du maïs.

Remarques générales à destination de l'EFSA

Le CS du HCB propose d'envoyer à l'EFSA les remarques listées dans cet avis, dont les principales sont résumées ci-dessous concernant les points du dossier identifiés comme critiquables au sujet de l'évaluation des risques environnementaux. Les commentaires concernant l'évaluation des risques sanitaires sont envoyés par l'Anses.

Remarques principales :

1. Concernant l'évaluation des risques pour l'environnement, le CS du HCB s'accorde avec les conclusions générales du pétitionnaire. Il note toutefois les points suivants :
 - globalement, le dossier ne se réfère qu'à une importation dans les régions de l'Union européenne de climat tempéré. Or, l'Union européenne comprend également des régions ultrapériphériques situées en zones tropicales plus propices à la persistance du maïs. C'est le cas pour certains des départements et régions d'outre-mer du territoire français. Le CS du HCB souhaite que les caractéristiques environnementales particulières de ces régions soient considérées dans l'évaluation des risques et les plans de surveillance des dossiers de mise sur le marché de graines issues de plantes génétiquement modifiées dans l'Union européenne ;
 - l'existence de populations de téosintes compatibles avec le maïs cultivé est avérée dans l'Union européenne. Le risque associé à la possibilité d'un transfert de gènes du maïs MON 87403 à des téosintes devrait être pris en compte par le pétitionnaire ;

³ Ce résumé ne se substitue pas à l'analyse du dossier développée dans cet avis.

- l'analyse comparative agronomique et phénotypique a été correctement effectuée. Les résultats n'indiquent pas de différence entre le maïs MON 87403 et son comparateur et montrent qu'il y a équivalence avec un panel de variétés conventionnelles de référence. Le CS du HCB note toutefois les points suivants :
 - il n'y a pas d'analyse de puissance, ce qui ne permet pas de garantir que les expérimentations menées permettraient d'identifier une différence biologiquement significative pour chaque paramètre mesuré ;
 - aucune différence de rendement n'a été détectée entre le maïs MON 87403 et son comparateur alors que le caractère ciblé par la modification génétique était un rendement plus élevé. Le caractère censé être directement affecté par l'expression du transgène *ATHB17* dans le maïs, à savoir la biomasse de l'épi, n'a pas été évalué.

Dans un souci d'assurer la qualité de l'évaluation des risques, le CS du HCB estime que l'analyse comparative de ce maïs devrait être réalisée dans des conditions où la différence de rendement attendue serait détectable. Dans ce cadre, le CS du HCB recommande que soient mesurés la biomasse de l'épi et le poids de mille grains en complément aux données de rendement ;

- le raisonnement du pétitionnaire concernant les risques associés au transfert horizontal de gène n'est pas toujours rigoureux. Il devrait être souligné que, même si le transfert du transgène à des bactéries du sol venait à se réaliser, les conséquences environnementales et sanitaires associées seraient négligeables.

2. Concernant les plans de surveillance post-commercialisation, le CS du HCB reconnaît que le plan de surveillance générale correspond aux exigences réglementaires européennes. Il recommande au pétitionnaire de se rapprocher des Autorités compétentes en charge de la biosurveillance dans les Etats membres, afin d'harmoniser avec elles et sous leur contrôle les démarches de surveillance à mettre en œuvre. Il demande également que la surveillance générale soit poursuivie autant que nécessaire pour permettre de prendre en compte d'éventuelles repousses associées à l'écoulement du stock de graines éventuellement en circulation dans la filière après la fin de la période d'autorisation de mise sur le marché du maïs MON 87403.

Remarque supplémentaire :

Le CS du HCB note que l'Union européenne a ratifié la Convention sur la diversité biologique, qui indique que les pays exportateurs comme importateurs ont des responsabilités internationales en matière de diversité biologique.

Dans ce cadre, certains membres du CS du HCB soulignent qu'une étude serait nécessaire concernant l'impact de la culture du maïs MON 87403 dans les pays tiers exportateurs, sur la biodiversité dans l'Union européenne. Dans cette perspective, et considérant que la diversité biologique des pays importateurs et exportateurs est liée, ils souhaiteraient que le dossier fasse état des données existantes concernant l'impact de cette culture sur la biodiversité des pays producteurs exportateurs.

De plus, ils recommandent une étude supplémentaire pour évaluer l'influence de l'importation de certains produits sur le choix des cultures en Europe, et sur la biodiversité résultant des agrosystèmes associés.

TABLE DES MATIERES

1. INTRODUCTION	5
1.1. CONTEXTE REGLEMENTAIRE DE LA SAISINE	5
1.2. HISTORIQUE DU DOSSIER	6
1.3. PRESENTATION DE LA PLANTE GENETIQUEMENT MODIFIEE.....	6
2. COMMENTAIRES A DESTINATION DE L'EFSA	7
2.1. REMARQUES GENERALES	7
2.2. COMMENTAIRES PAR SECTIONS DEFINIES PAR L'EFSA.....	9
3. BIBLIOGRAPHIE.....	13
ANNEXE 1 : SAISINE	15
ANNEXE 2 : ELABORATION DE L'AVIS.....	16
ANNEXE 3 : COMMENTAIRES TRADUITS EN ANGLAIS A DESTINATION DE L'EFSA	17
A3.1. GENERAL COMMENTS	17
A3.2. COMMENTS PER SECTION	18

1. Introduction

1.1. Contexte réglementaire de la saisine

Le Haut Conseil des biotechnologies (HCB) a été saisi le 7 octobre 2015 par les autorités compétentes françaises (le ministère de l'Agriculture, de l'Agroalimentaire et de la Forêt) d'une demande d'avis relative à une évaluation du dossier EFSA-GMO-BE-2015-125, portant sur une demande d'autorisation de mise sur le marché du maïs génétiquement modifié MON 87403 à des fins d'importation, transformation, alimentation humaine et animale. Le dossier EFSA-GMO-BE-2015-125 a été déposé par la société Monsanto auprès des autorités compétentes belges sur le fondement du règlement (CE) n° 1829/2003⁴ (EC, 2003).

Dans le cadre du règlement (CE) n° 1829/2003, l'évaluation des dossiers de demande d'autorisation de mise sur le marché de plantes génétiquement modifiées est centralisée par l'EFSA⁵, qui dispose d'un délai de 6 mois, à compter de la date de validation du dossier, pour transmettre son avis à la Commission européenne. En pratique, le décompte de cette période de six mois est suspendu à chaque demande d'information supplémentaire adressée au pétitionnaire.

En parallèle, les Etats membres disposent d'un délai ferme de trois mois pour envoyer leurs commentaires à l'EFSA en contribution à l'évaluation sanitaire et environnementale du dossier. En France, les autorités compétentes saisissent d'une part l'Anses (l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail), pour réaliser l'évaluation sanitaire du dossier, et d'autre part le HCB, pour réaliser l'évaluation environnementale associée à un risque de dissémination de l'OGM. En l'absence d'un tel risque (par exemple, dans le cas d'une mise sur le marché de produits dérivés d'OGM comme des tourteaux de soja), seule l'Anses est saisie. La France couvre ainsi les deux pans de l'évaluation réalisée par l'EFSA. Elle transmet en sus les remarques du Comité économique, éthique et social du HCB concernant les aspects socio-économiques du dossier.

Les commentaires des Etats membres, dès réception par l'EFSA, sont transmis d'une part aux experts de trois groupes de travail du panel OGM⁶ de l'EFSA (Analyse moléculaire, Alimentation humaine et animale, Environnement), et d'autre part à l'Etat membre auquel l'EFSA a délégué l'évaluation du risque environnemental. En l'occurrence, la culture étant exclue du champ de demande d'autorisation de ce dossier, l'EFSA a choisi de ne pas déléguer cette évaluation.

Les groupes de travail de l'EFSA examinent les commentaires des Etats membres, les intègrent dans leur analyse des dossiers, et, quand ils le jugent pertinent, les transmettent au pétitionnaire sous forme de questions pour clarification ou demande d'information supplémentaire. Si tous les commentaires ne sont pas nécessairement transmis au pétitionnaire, ils font tous l'objet d'une réponse spécifique par l'EFSA. Les commentaires de chaque Etat membre, ainsi que les réponses correspondantes de l'EFSA, sont rendus publics, en annexe de l'avis scientifique de l'EFSA à destination de la Commission européenne.

⁴ 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. (Plus précisément, pour clarifier une confusion inhérente à la traduction française de ce titre, ce règlement concerne les denrées alimentaires et les aliments pour animaux, ces denrées alimentaires ou aliments pour animaux pouvant consister en des OGM, contenir des OGM, ou être issus d'OGM.): <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:32003R1829:FR:HTML>.

⁵ EFSA : Autorité européenne de sécurité des aliments, traduction de *European Food Safety Authority*.

⁶ OGM : organisme génétiquement modifié.

La procédure de transmission des commentaires à l'EFSA est strictement cadrée. Les autorités compétentes des Etats membres sont invitées à poster des commentaires en ligne, en anglais, dans des formulaires distincts pour chaque section des dossiers. Les sections sont basées sur la structure des dossiers établie par le règlement (CE) n° 1829/2003, détaillée par le règlement d'exécution (UE) n° 503-2013⁷ (EU, 2013), et explicitée dans le document d'orientation de l'EFSA relatif à la soumission de dossiers de demande d'autorisation de plantes génétiquement modifiées à des fins alimentaires (EFSA, 2013). Ces commentaires doivent être ciblés sur des demandes spécifiques adressées à l'EFSA, soit pour une demande de clarification ou d'information supplémentaire de la part du pétitionnaire, soit pour la prise en compte de remarques spécifiques dans son évaluation des dossiers et l'élaboration de son avis scientifique.

C'est dans ce cadre que le HCB a été saisi. L'objectif de cet avis du HCB est donc de contribuer à l'évaluation environnementale du dossier par l'EFSA.

En fin d'évaluation, la Commission européenne soumettra au vote des Etats membres un projet de décision concernant l'autorisation de mise sur le marché du maïs MON 87403 dans l'Union européenne, élaboré sur la base de l'avis de l'EFSA. Le HCB pourra à nouveau être saisi par les autorités compétentes françaises pour qu'il puisse réviser son évaluation selon les informations supplémentaires versées au dossier depuis son évaluation initiale. A ce stade ultérieur, le HCB rédigera un avis fournissant un éclairage complet sur le dossier à destination du Gouvernement.

1.2. Historique du dossier

L'EFSA a reçu le dossier EFSA-GMO-BE-2015-125 des autorités compétentes belges le 26 juin 2015 et, après vérification de sa conformité réglementaire, l'a validé le 2 octobre 2015 et soumis à consultation des Etats membres jusqu'au 4 janvier 2016.

Le dossier est une demande d'autorisation de mise sur le marché du maïs MON 87403 dans l'Union européenne pour l'importation, la transformation, l'alimentation humaine et animale.

Ce maïs a obtenu des autorisations de commercialisation à des fins alimentaires et pour la culture au Canada le 18 novembre 2015 et aux Etats-Unis le 8 décembre 2015. Il n'a donc pas encore fait l'objet de cultures commerciales.

1.3. Présentation de la plante génétiquement modifiée

Le maïs génétiquement modifié MON 87403 exprime le transgène *ATHB17* d'*Arabidopsis thaliana*.

Chez *A. thaliana*, le gène *ATHB17* code un facteur de transcription de la famille des protéines HD-ZipII. Spécifiques aux plantes, ces protéines contiennent un homéodomaine (HD) et un domaine leucine zipper (Zip). Elles forment des homo ou hétérodimères avec d'autres protéines HD-ZipII et fonctionnent comme répresseurs de l'expression des gènes.

Exprimé dans le maïs, le transgène *ATHB17* est épissé par des mécanismes spécifiques au maïs et produit une protéine tronquée de ses 113 acides aminés terminaux, qui constituent une partie significative du domaine répresseur de transcription de la protéine d'origine. La protéine tronquée *ATHB17Δ113* exprimée dans le maïs MON 87403 retient la capacité de former des homo et hétérodimères et de se fixer aux séquences d'ADN ciblées mais ne peut plus fonctionner

⁷ 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 : <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2013:157:0001:0048:FR:PDF>

en répresseur de transcription du fait de cette délétion. La protéine tronquée est associée à un phénotype de croissance accrue des épis durant la phase reproductive précoce du maïs, sûrement en raison d'un mécanisme négatif dominant d'interaction avec les protéines HD-ZipII endogènes du maïs, principalement exprimées dans les épis (Rice et al., 2014). Le pétitionnaire indique que ce mécanisme induit une augmentation de rendement du maïs MON 87403 dans une gamme de conditions environnementales où il est destiné à être cultivé.

Le maïs MON 87403 a été produit par le transfert du transgène dans la variété conventionnelle LH244 par le biais d'*Agrobacterium tumefaciens*. La caractérisation moléculaire et génétique du maïs MON 87403 indique que l'ADN-T portant la cassette d'expression du gène *ATHB17* est présent en un locus d'insertion et en une copie unique. Le caractère induit par l'expression du transgène est stable au cours des générations d'auto-fécondations et de croisements. Aucun autre transgène que celui porté par l'ADN-T n'est présent dans le maïs MON 87403. L'insertion n'interrompt pas de séquences codantes ou régulatrices connues ou reconnaissables du maïs.

Le pétitionnaire présente dans ce dossier l'évaluation des risques environnementaux et sanitaires associés à l'importation, la transformation et l'utilisation dans l'alimentation humaine et animale du maïs MON 87403 dans l'Union européenne. Le CS du HCB propose d'envoyer les remarques suivantes à l'EFSA concernant les points du dossier identifiés comme critiquables au sujet de l'évaluation des risques environnementaux. Les commentaires concernant l'évaluation des risques sanitaires sont envoyés par l'Anses.

2. Commentaires à destination de l'EFSA

2.1. Remarques générales

Commentaire préliminaire :

Deux instances d'évaluation ont été saisies pour l'examen de ce dossier en France : le Haut Conseil des biotechnologies (HCB), saisi par le ministère de l'Agriculture, de l'Agroalimentaire et de la Forêt (MAAF), et l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses), saisie par le ministère de l'Economie, de l'Industrie et du Numérique (MEIN). De manière complémentaire, les commentaires concernant l'évaluation environnementale du dossier sont envoyés par le HCB via le MAAF et les commentaires concernant l'évaluation sanitaire du dossier sont envoyés par l'Anses via le MEIN.

Remarques principales :

1. Concernant l'évaluation des risques pour l'environnement, le CS du HCB s'accorde avec les conclusions générales du pétitionnaire. Il note toutefois les points suivants :
 - globalement, le dossier ne se réfère qu'à une importation dans les régions de l'Union européenne de climat tempéré. Or, l'Union européenne comprend également des régions ultrapériphériques situées en zones tropicales plus propices à la persistance du maïs. C'est le cas pour certains des départements et régions d'outre-mer du territoire français. Le CS du HCB souhaite que les caractéristiques environnementales particulières de ces régions soient considérées dans l'évaluation des risques et les plans de surveillance des dossiers de mise sur le marché de graines issues de plantes génétiquement modifiées dans l'Union européenne ;
 - l'existence de populations de téosintes compatibles avec le maïs cultivé est avérée dans l'Union européenne. Le risque associé à la possibilité d'un transfert de gènes du maïs MON 87403 à des téosintes devrait être pris en compte par le pétitionnaire ;

- l'analyse comparative agronomique et phénotypique a été correctement effectuée. Les résultats n'indiquent pas de différence entre le maïs MON 87403 et son comparateur et montrent qu'il y a équivalence avec un panel de variétés conventionnelles de référence. Le CS du HCB note toutefois les points suivants :
 - il n'y a pas d'analyse de puissance, ce qui ne permet pas de garantir que les expérimentations menées permettraient d'identifier une différence biologiquement significative pour chaque paramètre mesuré ;
 - aucune différence de rendement n'a été détectée entre le maïs MON 87403 et son comparateur alors que le caractère ciblé par la modification génétique était un rendement plus élevé. Le caractère censé être directement affecté par l'expression du transgène *ATHB17* dans le maïs, à savoir la biomasse de l'épi, n'a pas été évalué.

Dans un souci d'assurer la qualité de l'évaluation des risques, le CS du HCB estime que l'analyse comparative de ce maïs devrait être réalisée dans des conditions où la différence de rendement attendue serait détectable. Dans ce cadre, le CS du HCB recommande que soient mesurés la biomasse de l'épi et le poids de mille grains en complément aux données de rendement ;

- le raisonnement du pétitionnaire concernant les risques associés au transfert horizontal de gène n'est pas toujours rigoureux. Il devrait être souligné que, même si le transfert du transgène à des bactéries du sol venait à se réaliser, les conséquences environnementales et sanitaires associées seraient négligeables.

2. Concernant les plans de surveillance post-commercialisation, le CS du HCB reconnaît que le plan de surveillance générale correspond aux exigences réglementaires européennes. Il recommande au pétitionnaire de se rapprocher des Autorités compétentes en charge de la biosurveillance dans les Etats membres, afin d'harmoniser avec elles et sous leur contrôle les démarches de surveillance à mettre en œuvre. Il demande également que la surveillance générale soit poursuivie autant que nécessaire pour permettre de prendre en compte d'éventuelles repousses associées à l'écoulement du stock de graines éventuellement en circulation dans la filière après la fin de la période d'autorisation de mise sur le marché du maïs MON 87403.

Remarque supplémentaire :

Le CS du HCB note que l'Union européenne a ratifié la Convention sur la diversité biologique, qui indique que les pays exportateurs comme importateurs ont des responsabilités internationales en matière de diversité biologique.

Dans ce cadre, certains membres du CS du HCB soulignent qu'une étude serait nécessaire concernant l'impact de la culture du maïs MON 87403 dans les pays tiers exportateurs, sur la biodiversité dans l'Union européenne. Dans cette perspective, et considérant que la diversité biologique des pays importateurs et exportateurs est liée, ils souhaiteraient que le dossier fasse état des données existantes concernant l'impact de cette culture sur la biodiversité des pays producteurs exportateurs.

De plus, ils recommandent une étude supplémentaire pour évaluer l'influence de l'importation de certains produits sur le choix des cultures en Europe, et sur la biodiversité résultant des agrosystèmes associés.

2.2. Commentaires par sections définies par l'EFSA

N.B. : Les titres soulignés correspondent aux sections réglementaires du dossier et aux différents formulaires mis à disposition par l'EFSA pour la collecte de commentaires en ligne. Seules les sections pour lesquelles le HCB transmet des commentaires sont indiquées ici. Chaque commentaire est écrit de manière indépendante. La somme des commentaires n'est pas destinée à constituer un texte en soi.

1. Hazard identification and characterisation

1.1. Information relating to the recipient or (where appropriate) parental plants

1.1.5. Additional information relating to the recipient or parental plants required for the environmental safety aspects

1.1.5.2. Sexual compatibility with other cultivated or wild plant species

Le pétitionnaire mentionne seulement l'hybridation du maïs (*Zea mays ssp mays*) avec la sous-espèce de téosinte *Zea mays mexicana* qui, selon les travaux d'Ellstrand et al. (2007), se réalise avec un taux faible (p. 194) :

“Maize and annual teosinte (Zea mays subsp. mexicana), are genetically compatible, wind-pollinated and hybridize when in close proximity to each other e.g., in areas of Mexico and Guatemala (Wilkes, 1972). (...) In an experimental field study where maize and teosinte species were planted together (Ellstrand et al., 2007), very low hybridization rates were observed for maize and Zea mays subsp. mexicana.”

Or, dans cette même publication, des taux beaucoup plus élevés correspondant à une interfertilité totale sont décrits pour une autre espèce de téosinte, *Zea mays ssp. parviglumis* (sous-espèce ancêtre du maïs domestique) (Ellstrand et al., 2007).

Le pétitionnaire affirme qu'il n'existe pas d'espèces sauvages apparentées inter-fertiles avec le maïs en Europe (p. 194) :

“There are no compatible wild relatives of maize in Europe.”

Cependant, le téosinte est signalé en France et en Espagne :

- en France, la présence de populations spontanées de téosintes de la sous-espèce *Zea mays ssp. parviglumis* a été rapportée en 2013 en région Poitou-Charentes. La région concernée était restreinte mais les populations, signalées depuis le début des années 1990, y semblaient naturalisées et en expansion ((Arvalis, 2013) et Chambre d'Agriculture des Deux-Sèvres : <http://www.agri79.com/actualites/teosinte-la-teosinte-exige-une-vigilance-toute-particuliere:JFNK3KKU.html>). Le CS du HCB a demandé une actualisation précise de la situation ;
- en Espagne, des téosintes de la sous-espèce *Zea mays ssp. mexicana* ou *parviglumis* ont été signalés comme adventices dans certains champs de maïs d'Aragon, principalement dans des zones irriguées de la province de Huesca (région de Monégros ; (Pardo et al., 2014; Pardo et al., 2015)). Observées à partir de 2009, les infestations sont importantes avec de l'ordre de 200 à 300 hectares concernés à des degrés divers en 2014.

L'existence en Europe de populations de téosintes compatibles avec le maïs cultivé et pouvant potentiellement intégrer des transgènes par pollinisation par un maïs génétiquement modifié est donc avérée et devrait être prise en compte par le pétitionnaire.

1.1.5.5. Geographical distribution within the Union of the sexually compatible species

Le pétitionnaire affirme en 1.1.5.2. qu'il n'existe pas d'espèces sauvages apparentées interfertiles avec le maïs en Europe. Cependant, le téosinte est signalé en France et en Espagne (voir commentaire 1.1.5.2.).

L'existence en Europe de populations de téosintes compatibles avec le maïs cultivé et pouvant potentiellement intégrer des transgènes par pollinisation par un maïs génétiquement modifié est avérée et devrait être prise en compte par le pétitionnaire.

1.2. Molecular Characterisation

1.2.2. Information relating to the genetically modified plant

1.2.2.5. Potential risk associated with horizontal gene transfer

Le CS du HCB s'accorde avec le pétitionnaire sur l'affirmation suivante, soutenue par les points détaillés par la suite (p. 66) :

"It is highly unlikely, if not impossible, for DNA sequences from plants to recombine with genomic DNA in human or animal cells due to mechanisms that result in DNA degradation and physical barriers to uptake."

En revanche, le raisonnement qui suit n'est pas tout-à-fait rigoureux (p. 66) :

"Additionally, horizontal gene transfer from genetically enhanced plants to environmental micro-organisms is unlikely due to the overall complexity and probability of the process. At a minimum the following must occur for homologous recombination to be of significance".

C'est inexact, le transfert vers les bactéries de fragments d'ADN de la cassette d'expression du transgène n'est pas improbable, la barrière génétique ayant été éliminée du fait de l'origine procaryote de certaines séquences clonées dans la plante.

"The recipient bacteria must be competent and able to accept exogenous DNA."

Cette affirmation est inexacte, la perméabilisation des enveloppes cellulaires peut aussi se faire quand la bactérie est soumise à des stress abiotiques (chocs osmotiques, de température, phénomènes électriques).

"The recipient bacteria and donor plant must share DNA that is homologous."

Exact mais la taille et le niveau de similarité des régions d'ADN entre donneur et receveur varient suivant la bactérie. De plus, la présence de deux régions distinctes n'est pas obligatoire même si la recombinaison basée sur une seule région se réalisera à des fréquences plus faibles.

"Assuming recombination has occurred, the gene transferred from the plant genome must provide an advantage to the recipient bacteria in the environment over its untransformed neighbors."

Pas aussi simple. De l'ADN contenant des gènes non exprimés ou qui ne confèrent pas un avantage sélectif peut être maintenu. Cela a été montré avec certains gènes de résistance à des antibiotiques qui perdurent dans la cellule en dépit de l'arrêt des traitements antibiotiques.

"Therefore, it is concluded that horizontal gene transfer is unlikely, which was confirmed by EFSA previously (EFSA, 2009c)."

C'est inexact, le transfert plantes GM vers des bactéries environnementales peut se réaliser à des fréquences significatives, l'absence de détection au champ est seulement liée aux limites

conceptuelles (présence des mêmes séquences dans les génomes bactériens indigènes) et techniques (taille trop faible des échantillons, manque de sensibilité y compris des NGS).

"Nonetheless, in order to assess the potential of Homologous Recombination (HR).....)"

Voir commentaire plus haut.

Concernant les sous-paragraphes (a), (b) et (c) (p. 67), le pétitionnaire ne peut affirmer que des séquences de similarité totale avec l'insert ne peuvent exister dans les génomes bactériens environnementaux, ceux présents dans les bases de données ne représentant qu'une infime minorité.

Dans la conclusion, il serait préférable de parler de fréquences faibles plutôt que d'employer le terme « *unlikely* ».

1.3. Comparative analysis

1.3.2. Experimental design and statistical analysis of data from field trials for comparative analysis

1.3.2.2. Statistical analysis

Les analyses statistiques des études comparatives sont correctement menées. On note toutefois qu'il n'y a pas d'analyse de puissance, qui permettrait d'évaluer ce que le protocole mis en place est capable de détecter.

1.3.4. Comparative analysis of composition

Voir les commentaires de l'Anses, transmis à l'EFSA par le ministère de l'Economie, de l'Industrie et du Numérique.

1.3.5. Comparative analysis of agronomic and phenotypic characteristics

L'analyse comparative agronomique et phénotypique a été correctement effectuée. Les résultats n'indiquent pas de différence entre le maïs MON 87403 et son comparateur et montrent qu'il y a équivalence avec un panel de variétés conventionnelles. On note toutefois qu'il n'y a pas d'analyse de puissance, ce qui ne permet pas de garantir que les expérimentations menées permettraient d'identifier une différence biologiquement significative pour chaque paramètre mesuré.

Par ailleurs, on note que ces conclusions d'absence de différence entre le maïs MON 87403 et son comparateur non transgénique valent aussi pour le rendement, alors que le caractère ciblé par la modification génétique était un rendement plus élevé. Le caractère censé être directement affecté par l'expression du transgène *ATHB17* dans le maïs, à savoir la biomasse de l'épi, n'a pas été évalué.

Dans un souci d'assurer la qualité de l'évaluation des risques, le CS du HCB estime que l'analyse comparative de ce maïs devrait être réalisée dans les conditions où la différence de rendement attendue serait détectable. Dans ce cadre, le CS du HCB recommande que soient mesurés la biomasse de l'épi et le poids de mille grains en complément aux données de rendement.

1.3.6. Effects of processing

Voir les commentaires de l'Anses, transmis à l'EFSA par le ministère de l'Economie, de l'Industrie et du Numérique.

1.4. Toxicology

Voir les commentaires de l'Anses, transmis à l'EFSA par le ministère de l'Economie, de l'Industrie et du Numérique.

1.5. Allergenicity

Voir les commentaires de l'Anses, transmis à l'EFSA par le ministère de l'Economie, de l'Industrie et du Numérique.

1.6. Nutritional assessment

Voir les commentaires de l'Anses, transmis à l'EFSA par le ministère de l'Economie, de l'Industrie et du Numérique.

2. Exposure assessment – anticipated intake or extent of use

Voir les commentaires de l'Anses, transmis à l'EFSA par le ministère de l'Economie, de l'Industrie et du Numérique.

3. Risk characterisation

Voir les commentaires de l'Anses, transmis à l'EFSA par le ministère de l'Economie, de l'Industrie et du Numérique.

4. Post-market monitoring on the genetically modified food or feed

Voir les commentaires de l'Anses, transmis à l'EFSA par le ministère de l'Economie, de l'Industrie et du Numérique.

5. Environmental assessment

5.3. Specific areas of risk

5.3.1. Persistence and invasiveness including plant-to-plant gene flow

La dispersion dans l'environnement nécessiterait une combinaison de plusieurs événements : fuite accidentelle de graines, survie des plantes jusqu'à reproduction, transfert du transgène par inter-croisement avec des maïs cultivés. Chacun de ces événements étant peu probable, le risque de dispersion semble au final très faible mais non nul, de tels événements ayant été rapportés dans la littérature. La probabilité de dispersion accidentelle des semences ainsi que les conditions permettant l'établissement de plantes férales mériteraient d'être mieux évalués. Les informations apportées par le pétitionnaire à cet égard pourraient être mieux étayés, en particulier concernant la localisation des voies de transports et les conditions environnementales qui prévalent le long de ces voies ainsi qu'aux abords des lieux de stockage et de transformation (p. 144) :

“Some incidental spillage of maize may occur during import, handling, storage and processing of maize. However, modern methods of grain handling minimize such losses. Furthermore, the locations of spillage will be predictable, since they will be near the

storage facilities and along transportation routes. Environmental conditions at these sites are unlikely to be conducive to germination, growth and reproduction of maize destined for food and feed use."

L'expression du transgène *ATHB17* ne semblant pas présenter de risque pour l'environnement, les conséquences d'une dispersion dans l'environnement seraient donc à envisager du point de vue de la coexistence.

5.3.2. Plant to micro-organisms gene transfer

Voir commentaire 1.2.2.5.

Il faudrait insister sur le fait que même si le transfert du transgène du maïs MON 87403 vers les bactéries du sol venait à se réaliser sur la base d'une similarité de séquences, les conséquences environnementales et sanitaires seraient négligeables.

6. Environmental monitoring plan

6.4. General surveillance for unanticipated adverse effects

6.4.1. Approach

Le CS du HCB s'accorde avec l'approche proposée par le pétitionnaire. Toutefois, par sécurité, il recommande au pétitionnaire de se rapprocher des différents opérateurs locaux manipulant le maïs MON 87403 pour insister sur les mesures appropriées à prendre pour qu'un échappement accidentel ne se produise pas ou soit limité : bâchage des camions de transport, examen *a posteriori* des voies empruntées par les engins de transport entre le lieu d'importation et le lieu de stockage ou de transformation pour d'éventuels traitements mécaniques ou chimiques sur les bas-côtés de ces voies en cas d'échappement de grains.

6.4.3. Time-period

Une surveillance plus longue que la durée de l'autorisation d'importation et de la période de transformation industrielle ne s'impose pas si l'ensemble des cargaisons importées ont été transformées à cette échéance et qu'un examen des voiries a été effectué à la fin de l'autorisation indiquant qu'il n'y a pas eu d'échappement récent. Toutefois, si l'écoulement du stock de grains en circulation dans la filière n'était pas achevé à la fin de l'autorisation, il serait alors nécessaire que le suivi soit prolongé au-delà de la durée de l'autorisation.

3. Bibliographie

Arvalis (2013). Téosinte, une adventice qui demande une vigilance toute particulière, pp. 4.

EC (2003). Regulation (EC) No 1829/2003 of the European Parliament and of the Council of 22 September 2003 on genetically modified food and feed. Official Journal of the European Union L268, 1-23.

EFSA (2013). EFSA guidance on the submission of applications for authorisation of genetically modified plants under Regulation (EC) No 1829/2003. EFSA Journal 11(12):3491, 21 pp.

Ellstrand, N.C., Garner, L.C., Hegde, S., Guadagnuolo, R., and Blancas, L. (2007). Spontaneous hybridization between maize and teosinte. J Hered 98, 183-187.

EU (2013). Commission Implementing Regulation (EU) No 503/2013 of 3 April 2013 on applications for authorisation of genetically modified food and feed in accordance with

Regulation (EC) No 1829/2003 of the European Parliament and of the Council and amending Commission Regulations (EC) No 641/2004 and (EC) No 1981/2006. Official Journal of the European Union *L157*, 1-48.

Pardo, G., Cirujeda, A., Betrán, E., Fernández-Cavada, S., Fuertes, S., Rodríguez, E., Perdiguier, A., Aibar, J., and Zaragoza, C. (2014). El Teosinte (*Zea mays*, spp.) In *Informaciones Técnicas Gobierno del Aragon (Dirección General De Alimentación Y Fomento Agroalimentario, Centro de Sanidad y Certificación Vegetal)*, pp. 6.

Pardo, G., Fuertes, S., Fernández-Cavada, S., Betrán, E., Cirujeda, A., Marí, A.I., Aibar, J., Zaragoza, C., Perdiguier, A., Llenes, J.M., *et al.* (2015). Presencia de teosinte (*Zea* spp.) como mala hierba en los regadíos del valle del Ebro. In *XV Congreso de la Sociedad Española de Malherbología: La Malherbología y la transferencia tecnológica*, Junta de Andalucía ed, (Sevilla, 19 - 22 octubre 2015), pp. 417-423.

Rice, E.A., Khandelwal, A., Creelman, R.A., Griffith, C., Ahrens, J.E., Taylor, J.P., Murphy, L.R., Manjunath, S., Thompson, R.L., Lingard, M.J., *et al.* (2014). Expression of a truncated ATHB17 protein in maize increases ear weight at silking. *PLoS One* 9.

Annexe 1 : Saisine



MINISTÈRE DE L'AGRICULTURE DE L'AGROALIMENTAIRE ET DE LA FORÊT

Direction générale de
l'alimentation

Service des actions
sanitaires en production
primaire

Sous direction de la
qualité et de la protection
des végétaux

Bureau de la
biovigilance, des
biotechnologies et de la
qualité des végétaux

251, rue de Vaugirard
75732 Paris cedex 15

Madame Christine NOVILLE
Présidente du Haut conseil des
biotechnologies
à l'attention de Madame Joëlle BUSUTIL
244, boulevard Saint-Germain
75007 PARIS

Paris, le 7 OCT. 2015

Objet : saisine du Haut conseil des biotechnologies sur un dossier de demande de mise sur le marché d'OGM

Références : saisine HCB - dossier BE-2015-125

Affaire suivie par : Anne Grevet

tél. : 01 49 55 58 25 fax : 01 49 55 59 49

courriel : anne.grevet@agriculture.gouv.fr

PJ : 1 dossier

Madame la Présidente,

Dans le cadre du règlement 1829/2003 relatif aux denrées alimentaires et aliments pour animaux génétiquement modifiés, l'évaluation des dossiers de demande de mise sur le marché est confiée à l'Autorité européenne de sécurité des aliments (AESA). Lorsqu'un dossier est considéré comme valide par l'AESA, le dossier est mis à disposition des États membres qui disposent de 3 mois pour faire des commentaires.

Le dossier suivant a été déclaré valide par l'AESA et est soumis à consultation des États membres :

- dossier EFSA-GMO-BE-2015-125, concernant la mise sur le marché du maïs génétiquement modifié MON 87403 pour l'importation, la transformation, l'alimentation humaine et animale.

Les États membres peuvent transmettre leurs commentaires à l'AESA jusqu'au 4 janvier 2016.

Dans cette perspective, j'ai l'honneur de vous demander, par la présente saisine, de bien vouloir procéder à une évaluation de ce dossier afin de proposer des commentaires à transmettre à l'AESA au plus tard le **28 décembre 2015**.

J'appelle votre attention sur le fait que le dossier contient des informations que le pétitionnaire souhaite maintenir confidentielles.

Je vous prie de croire, Madame la Présidente, à l'assurance de ma considération distinguée.

Le sous-directeur de la qualité
et de la protection des végétaux

Alain TRIDON

Annexe 2 : Elaboration de l'avis

Cet avis a été élaboré par le CS du HCB à partir de la discussion de rapports d'expertise et d'un projet d'avis en séance du 16 décembre 2015⁸ sous la présidence du Dr Jean-Christophe Pagès et la vice-présidence du Dr Pascal Boireau et du Dr Claudine Franche.

Le CS du HCB est un comité pluridisciplinaire composé de personnalités scientifiques nommées par décret au titre de leur spécialité en relation avec les missions du HCB. Par ordre alphabétique des noms de famille, le CS du HCB est composé de :

Claude Bagnis, Avner Bar-Hen, Marie-Anne Barny, Philippe Berny, Yves Bertheau, Pascal Boireau, Thierry Brévault, Bruno Chauvel, Denis Couvet, Elie Dassa, Hubert De Verneuil, Nathalie Eychenne, Claudine Franche, Philippe Guerche, Joël Guillemain, Guillermina Hernandez-Raquet, André Jestin, Bernard Klonjkowski, Marc Lavielle, Valérie Le Corre, Olivier Lemaire, Didier Lereclus, Rémi Maximilien, Eliane Meurs, Nadia Naffakh, Didier Nègre, Jean-Louis Noyer, Sergio Ochatt, Jean-Christophe Pagès, Daniel Parzy, Catherine Regnault-Roger, Michel Renard, Patrick Saindrenan, Pascal Simonet, Marie-Béregère Troadec, Bernard Vaissière, Jean-Luc Vilotte⁹.

Le dossier a été examiné par six experts rapporteurs sélectionnés parmi les membres du CS du HCB pour leurs compétences dans les disciplines requises pour l'analyse du dossier.

Les membres du CS du HCB remplissent annuellement une déclaration publique d'intérêts. Ils sont également interrogés sur l'existence d'éventuels conflits d'intérêts avant l'examen de chaque dossier. Ayant participé à l'élaboration de l'avis de l'EFSA en tant que membre du panel OGM de l'EFSA, Philippe Guerche n'a contribué ni à l'analyse de ce dossier, ni à l'élaboration de cet avis. Aucun membre du CS n'a déclaré avoir de conflits d'intérêts qui auraient pu interférer avec l'élaboration de cet avis.

⁸ Membres du CS présents et représentés lors de la discussion du projet d'avis en séance du 16 décembre 2015 : Marie-Anne Barny, Yves Bertheau, Pascal Boireau, Bruno Chauvel, Hubert De Verneuil, Claudine Franche, Joël Guillemain, Guillermina Hernandez-Raquet, André Jestin, Bernard Klonjkowski, Valérie Le Corre, Olivier Lemaire, Didier Lereclus, Nadia Naffakh, Didier Nègre, Jean-Christophe Pagès, Michel Renard, Patrick Saindrenan, Pascal Simonet, Marie-Béregère Troadec, Bernard Vaissière, Jean-Luc Vilotte.

⁹ Composition du CS en vigueur suite au décret de nomination des membres du HCB du 30 décembre 2014 et à la loi du 2 décembre 2015.

Annexe 3 : Commentaires traduits en anglais à destination de l'EFSA

Cette annexe est une compilation des commentaires du HCB sur le dossier EFSA-GMO-BE-2015-125 traduits en anglais à destination de l'EFSA, prêts à être postés en ligne de manière indépendante par section dans les formulaires du site de l'EFSA.

A3.1. General comments

Preliminary remark

Two assessment bodies were asked to study this application in France: the High Council for Biotechnology (HCB), receiving a referral from the Ministry for Agriculture, the Food Processing Industry and Forestry (MAAF), and the French Agency for Food, Environmental and Occupational Health Safety (ANSES), receiving a referral from the Ministry for the Economy, Industry and Digital Affairs (MEIN). Comments on the application's environmental risk assessment are sent by HCB through MAAF, and comments on its health risk assessment are sent by ANSES through MEIN. The two sets of comments are complementary.

Main comments

1. With regard to the environmental risk assessment, the HCB Scientific Committee agrees with the applicant's general conclusions. It nevertheless notes the following points:
 - Overall, the application refers only to import into temperate regions of the European Union. Yet the European Union also includes outlying territories (outermost regions) in the tropics that are more conducive to persistence of maize. This is the case in some French overseas departments and territories. The HCB Scientific Committee would like the specific environmental attributes of these regions to be taken into account in risk assessments and monitoring plans for applications to place seed from genetically modified plants on the market in the European Union;
 - Populations of teosintes compatible with cultivated maize are known to exist in the European Union. The risk associated with potential gene transfer from maize MON 87403 to teosintes ought to be taken into account by the applicant;
 - The comparative analysis of agronomic and phenotypic characteristics has been performed correctly. The results show no differences between maize MON 87403 and its comparator and demonstrate equivalence to a set of conventional reference varieties. The HCB Scientific Committee nevertheless notes the following points:
 - There is no power analysis, without which the tests conducted are not guaranteed to identify biologically relevant differences for each parameter measured;
 - No yield difference has been detected between maize MON 87403 and its comparator, even though the trait targeted by the genetic modification was a higher yield. The trait supposed to be directly affected by expression of the *ATHB17* transgene in the maize, namely the ear biomass, has not been assessed.

To assure quality of risk assessment, the HCB Scientific Committee considers that the comparative analysis for this maize should be conducted in conditions enabling the expected yield difference to be detected. In this respect, the HCB Scientific Committee recommends measuring ear biomass and the weight of a thousand grains to complement the yield data;

- The applicant's reasoning concerning the risks associated with horizontal gene transfer is not always sound. It must be emphasised that, even if the transgene were in fact transferred to soil bacteria, the environmental and health consequences would be negligible.
2. Regarding the post-market monitoring plans, the HCB Scientific Committee recognises that the general surveillance plan meets European regulatory requirements. It recommends that the applicant collaborate closely with the Competent Authorities in charge of biomonitoring in Member States in order to agree a standard approach, under their supervision, to the monitoring required. It also requests that general surveillance be continued for as long as necessary to take account of any volunteers associated with exhaustion of the stock of grain that may still be in the supply chain once the period of consent for placing on the market of maize MON 87403 has come to an end.

Additional comment

The HCB Scientific Committee notes that the European Union has ratified the Convention on Biological Diversity, which states that both exporting and importing countries have international responsibilities with regard to biological diversity.

In this connection, some members of the HCB Scientific Committee emphasise that a study is required of the impact on European Union biodiversity of maize MON 87403 cultivation in exporting third-countries. With this in view, and considering that there is a connection between biological diversity in importing and exporting countries, they would like the application to take account of existing data on the impact of this cultivation on the biodiversity of producing and exporting countries.

In addition, they recommend a further study to assess how import of certain products influences crop choice in Europe and therefore the biodiversity resulting from such agrosystem choices.

A3.2. Comments per section

1. Hazard identification and characterisation

1.1. Information relating to the recipient or (where appropriate) parental plants

1.1.5. Additional information relating to the recipient or parental plants required for the environmental safety aspects

1.1.5.2. Sexual compatibility with other cultivated or wild plant species

The applicant mentions only hybridisation of maize (*Zea mays ssp mays*) with the teosinte subspecies *Zea mays mexicana*, which, according to Ellstrand et al. (2007), occurs at a low rate (p. 194):

“Maize and annual teosinte (Zea mays subsp. mexicana), are genetically compatible, wind-pollinated and hybridize when in close proximity to each other e.g., in areas of Mexico and Guatemala (Wilkes, 1972). (...) In an experimental field study where maize and teosinte species were planted together (Ellstrand et al., 2007), very low hybridization rates were observed for

maize and Zea mays subsp. mexicana.”

Yet in this same paper, much higher rates, amounting to full interfertility, are described for another teosinte species, *Zea mays* ssp. *parviglumis* (subspecies from which maize was domesticated) (Ellstrand et al., 2007).

The applicant claims that maize in Europe has no wild relatives with which it is able to interbreed (p. 194):

“There are no compatible wild relatives of maize in Europe.”

However, teosintes have been reported in France and Spain:

- In France, the presence of spontaneous populations of teosintes of the subspecies *Zea mays* ssp. *parviglumis* was recorded in 2013 in the Poitou-Charentes region. The area concerned was small, but the populations, reported since the early 1990s, seemed to be naturalised and expanding ((Arvalis, 2013) and Deux Sèvres Chamber of Agriculture: <http://www.agri79.com/actualites/teosinte-la-teosinte-exige-une-vigilance-toute-particuliere:JFNK3KKU.html>). The HCB Scientific Committee has requested a detailed updated survey of the situation;
- In Spain, teosintes of the subspecies *Zea mays* ssp. *mexicana* or *parviglumis* have been reported as weeds in some maize fields in Aragon, mainly in irrigated areas of the province of Huesca (Monegros region (Pardo et al., 2014; Pardo et al., 2015)). Recorded from 2009 onwards, infestations are substantial, covering 200 to 300 hectares to varying degrees in 2014.

Populations of teosintes compatible with cultivated maize and able potentially to incorporate transgenes from pollination by a genetically modified maize are therefore known to exist in Europe and ought to be taken into account by the applicant.

1.1.5.5. Geographical distribution within the Union of the sexually compatible species

The applicant claims in 1.1.5.2. that there are no compatible wild relatives of maize in Europe. Yet teosintes have been reported in France and Spain (see comments under 1.1.5.2.).

Populations of teosintes compatible with cultivated maize and able potentially to incorporate transgenes from pollination by a genetically modified maize are therefore known to exist in Europe and ought to be taken into account by the applicant.

Arvalis (2013). Téosite, une adventice qui demande une vigilance toute particulière, pp. 4.

Ellstrand, N.C., Garner, L.C., Hegde, S., Guadagnuolo, R., and Blancas, L. (2007). Spontaneous hybridization between maize and teosinte. *J Hered* 98, 183-187.

Pardo, G., Cirujeda, A., Betrán, E., Fernández-Cavada, S., Fuertes, S., Rodríguez, E., Perdiguer, A., Aibar, J., and Zaragoza, C. (2014). El Teosinte (*Zea mays*, spp.) In *Informaciones Técnicas Gobierno del Aragon (Dirección General de Alimentación y Fomento Agroalimentario, Centro de Sanidad y Certificación Vegetal)*, pp. 6.

Pardo, G., Fuertes, S., Fernández-Cavada, S., Betrán, E., Cirujeda, A., Marí, A.I., Aibar, J., Zaragoza, C., Perdiguer, A., Llenes, J.M., *et al.* (2015). Presencia de teosinte (*Zea* spp.) como mala hierba en los regadíos del valle del Ebro. In *XV Congreso de la Sociedad Española de Malherbología: La Malherbología y la transferencia tecnológica*, Junta de Andalucía ed, (Sevilla, 19 - 22 octubre 2015), pp. 417-423.

1.2. Molecular Characterisation

1.2.2. Information relating to the genetically modified plant

1.2.2.5. Potential risk associated with horizontal gene transfer

The HCB Scientific Committee agrees with the applicant regarding the following statement, supported by the points set out in detail subsequently (p. 66) :

“It is highly unlikely, if not impossible, for DNA sequences from plants to recombine with genomic DNA in human or animal cells due to mechanisms that result in DNA degradation and physical barriers to uptake.”

On the other hand, the reasoning that follows is not entirely sound (p. 66):

“Additionally, horizontal gene transfer from genetically enhanced plants to environmental micro-organisms is unlikely due to the overall complexity and probability of the process. At a minimum the following must occur for homologous recombination to be of significance”.

This is incorrect: transfer of DNA fragments of the transgene expression cassette to the bacteria is not unlikely, since the genetic barrier has been removed owing to the prokaryotic origin of some cloned sequences in the plant.

“The recipient bacteria must be competent and able to accept exogenous DNA.”

This statement is inaccurate, since permeabilisation of cell envelopes can also occur when bacteria are subject to abiotic stress (osmotic shock, temperature shock, electrical phenomena).

“The recipient bacteria and donor plant must share DNA that is homologous.”

This is true, but the size of DNA regions and their degree of similarity between donor and recipient vary depending on the bacteria. Moreover, it is not necessary to have two separate regions, although recombination based on a single region will occur at a lower frequency.

“Assuming recombination has occurred, the gene transferred from the plant genome must provide an advantage to the recipient bacteria in the environment over its untransformed neighbors.”

It is not as simple as that. DNA containing genes that are not expressed or that do not confer a selective advantage can be maintained. This has been demonstrated with some antibiotic resistance genes, which continue to exist in the cell despite antibiotic treatment having ended.

“Therefore, it is concluded that horizontal gene transfer is unlikely, which was confirmed by EFSA previously (EFSA, 2009c).”

This is incorrect, since transfer from GM plants to environmental bacteria can occur with significant frequency; failure to detect it in the field is due solely to conceptual boundaries (presence of the same sequences in indigenous bacterial genomes) and technical limitations (too small a sample size, lack of sensitivity, including NGS).

“Nonetheless, in order to assess the potential of Homologous Recombination (HR).....”

See comment above.

As for subparagraphs (a), (b) and (c) (p. 67), the applicant cannot claim that sequences fully homologous to the insert do not exist in genomes of environmental bacteria, since the genomes contained in the databases are only a tiny minority.

In conclusion, it would be preferable to talk about low frequency rather than using the term “unlikely”.

1.3. Comparative analysis

1.3.2. Experimental design and statistical analysis of data from field trials for comparative analysis

1.3.2.2. Statistical analysis

The statistical analysis for the comparative studies has been carried out properly. It is nevertheless noted that there is no power analysis to assess what the protocol used is capable of detecting.

1.3.4. Comparative analysis of composition

See comments from ANSES forwarded to EFSA by the Ministry for the Economy, Industry and Digital Affairs.

1.3.5. Comparative analysis of agronomic and phenotypic characteristics

The comparative analysis of agronomic and phenotypic characteristics has been performed correctly. The results show no differences between maize MON 87403 and its comparator and demonstrate equivalence to a set of conventional varieties. It is nevertheless noted that there is no power analysis, without which the tests conducted are not guaranteed to identify biologically relevant differences for each parameter measured.

It is further noted that the conclusion that there are no differences between maize MON 87403 and its non-transgenic comparator also applies to yield, even though the trait targeted by the genetic modification was a higher yield. The trait supposed to be directly affected by expression of the *ATHB17* transgene in the maize, namely the ear biomass, has not been assessed.

To assure quality of risk assessment, the HCB Scientific Committee considers that the comparative analysis for this maize should be conducted in conditions enabling the expected yield difference to be detected. In this respect, the HCB Scientific Committee recommends measuring ear biomass and the weight of a thousand grains to complement the yield data.

1.3.6. Effects of processing

See comments from ANSES forwarded to EFSA by the Ministry for the Economy, Industry and Digital Affairs.

1.4. Toxicology

See comments from ANSES forwarded to EFSA by the Ministry for the Economy, Industry and Digital Affairs.

1.5. Allergenicity

See comments from ANSES forwarded to EFSA by the Ministry for the Economy, Industry and Digital Affairs.

1.6. Nutritional assessment

See comments from ANSES forwarded to EFSA by the Ministry for the Economy, Industry and Digital Affairs.

2. Exposure assessment – anticipated intake or extent of use

See comments from ANSES forwarded to EFSA by the Ministry for the Economy, Industry and Digital Affairs.

3. Risk characterisation

See comments from ANSES forwarded to EFSA by the Ministry for the Economy, Industry and Digital Affairs.

4. Post-market monitoring on the genetically modified food or feed

See comments from ANSES forwarded to EFSA by the Ministry for the Economy, Industry and Digital Affairs.

5. Environmental assessment

5.3. Specific areas of risk

5.3.1. Persistence and invasiveness including plant-to-plant gene flow

Environmental dispersal would require a combination of events: unintended seed release, plant survival to reproduction, and transgene transfer through intercrossing with cultivated maize. Since each of these events is unlikely, the risk of dispersal ultimately seems very low, although not zero, since such events have been recorded in the literature. The likelihood of accidental seed dispersal, as well as the conditions allowing establishment of feral plants, call for better assessment. The information supplied by the applicant in this respect could be better supported, particularly regarding location of transport routes and with respect to environmental conditions along these routes and in the vicinity of storage and processing facilities (p. 144):

“Some incidental spillage of maize may occur during import, handling, storage and processing of maize. However, modern methods of grain handling minimize such losses. Furthermore, the locations of spillage will be predictable, since they will be near the storage facilities and along transportation routes. Environmental conditions at these sites are unlikely to be conducive to germination, growth and reproduction of maize destined for food and feed use.”

Since expression of the *ATHB17* transgene seems to present no risk to the environment, the consequences of environmental dispersal should therefore be considered in terms of coexistence.

5.3.2. Plant to micro-organisms gene transfer

See comment under 1.2.2.5.

It must be emphasised that even if the maize MON 87403 transgene were in fact transferred to soil bacteria as a result of sequence similarity, the environmental and health consequences would be negligible.

6. Environmental monitoring plan

6.4. General surveillance for unanticipated adverse effects

6.4.1. Approach

The HCB Scientific Committee agrees with the approach suggested by the applicant. However, for safety reasons, it recommends that the applicant contact the various local operators handling maize MON 87403 to stress the need for appropriate measures to prevent or limit the risk of accidental escape: sheeting of haulage lorries, subsequent monitoring of routes used by haulage units between place of import and storage or processing sites with a view to possible mechanical or chemical treatment of verges in the event of grain spillage.

6.4.3. Time-period

Surveillance beyond the duration of the consent period for import and industrial processing is not required if all shipments imported have been processed by this time and if the road monitoring carried out at the end of the consent period shows that there has been no recent spillage. However, if the stock of grain in the supply chain were not exhausted by the end of the authorisation period, it would then be necessary to continue monitoring beyond the duration of consent.