

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 23 janvier 2019

AVIS

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

**relatif à l'évaluation de certaines données complémentaires relatives au maïs
génétiquement modifié MON 87411 (dossier n° EFSA-GMO-NL-2015-124)**

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 8 juin 2018 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 l'évaluation de certaines données complémentaires relatives au maïs génétiquement modifié MON 87411 (dossier n° EFSA-GMO-NL-2015-124).

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 n° EFSA-GMO-NL-2015-124 de demande d'autorisation de mise sur le marché du maïs génétiquement modifié MON 87411 développé pour être résistant à certains insectes et tolérant au glyphosate, pour l'importation, la transformation ainsi que l'utilisation en alimentation humaine et animale de cet OGM a été évalué par l'Anses à la demande de la DGCCRF en 2015 (saisine 2015-SA-0195). Dans son avis du 10 novembre 2015, l'Anses adoptait les conclusions du GT « Biotechnologie » qui étaient : *« La caractérisation moléculaire du maïs génétiquement modifié MON87411 est incomplète. La caractérisation phénotypique et agronomique et l'analyse de composition de ce maïs montrent qu'il est équivalent aux variétés conventionnelles pour les grains et le fourrage. L'évaluation de la sécurité des protéines Cry3Bb1 et CP4 EPSPS exprimées dans le maïs MON87411 ne met pas en évidence d'éléments permettant de conclure que ces protéines ont un effet toxique sur la santé humaine et animale.*

*L'étude de toxicité sub-chronique de 90 jours chez le rat ne met pas en évidence d'effets ayant une signification biologique. Sur la base des éléments fournis dans le dossier, le potentiel allergénique des produits dérivés de ce maïs paraît extrêmement faible. En revanche, l'évaluation de la sécurité de l'ARN dirigé contre le gène *DvSnf7* n'est pas suffisamment documentée. Dans ces conditions le GT « Biotechnologie » ne peut se prononcer sur la sécurité sanitaire du maïs MON87411. »*

Depuis lors, de nombreuses données complémentaires ont été fournies par le pétitionnaire 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 6 novembre 2018, 7 décembre 2018 et 17 janvier 2019 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).

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU GT

Le maïs MON 87411 a été génétiquement modifié afin d'introduire dans son génome :

- les gènes *cry3Bb1* et *cp4 epsps*, qui lui confèrent la résistance à certains coléoptères (*Diabrotica* spp.) et une tolérance au glyphosate
- et la cassette d'expression d'un ARN double brin (ARNdb) destiné à inhiber l'expression du gène *DvSnf7* de *Diabrotica virgifera virgifera* par un mécanisme d'ARN interférence (ARNi) dans le but de conférer à la plante la résistance à cet insecte.

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 10 novembre 2015 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

De nouvelles analyses bioinformatiques ont été réalisées depuis l'avis de l'Anses (2015) afin de compléter la caractérisation moléculaire et de documenter la sécurité des protéines nouvellement exprimées et de l'ARNdb destiné à inhiber l'expression du gène *DvSnf7*.

L'insert présent dans le maïs MON 87411 a été de nouveau séquencé en 2017, et outre son identité avec l'ADN-T, deux délétions ont pu être définies au niveau des bordures gauche et droite, respectivement de 179 et 316 pb. Les résultats de l'analyse par PCR de la ségrégation de l'ADN-T au cours de trois générations permettent de conclure à la transmission mendélienne d'un caractère unique. La stabilité de l'insert est vérifiée par Southern blot au cours de cinq générations du maïs MON 87411.

Les analyses bioinformatiques de 2015 et 2017 ne révèlent aucune homologie significative des protéines CP4 EPSPS et Cry3Bb1 exprimées dans le maïs MON 87411 avec des allergènes ou des toxines connus. D'autre part, ces analyses ne montrent aucun alignement ou homologie significatif des séquences de l'ADN-T et du locus d'insertion ni avec des protéines allergènes ou toxiques, ni avec des génomes connus (bactérien, plasmique ou viral). L'analyse *in silico* du locus d'insertion dans le génome de maïs ne met pas en évidence de cadre ouvert de lecture qui aurait pu être créé ou modifié par l'insertion de l'ADN-T ou qui se trouverait dans les séquences de jonction avec l'ADN-T.

La présence de l'ARNdb dirigé contre le gène *DvSnf7* et celle des petits ARN interférents (« *small interfering RNA* », ARNsi) issus de son clivage a été identifiée par des analyses en northern blot dans les feuilles, les racines et le fourrage du maïs MON 87411 mais pas dans les grains et le pollen.

Une approche prédictive de la sécurité de l'interférence par ARNdb du gène *DvSnf7* au sein du maïs MON 87411 ainsi que de la production potentielle de petits ARN interférents (ARNsi) issues de son clivage par les RNAses Dicer est présentée dans le dossier. La séquence nucléotidique du gène *DvSnf7* a été comparée aux transcriptomes de maïs, de différentes espèces animales et de l'Homme. Les analyses *in silico* (marche nucléotide par nucléotide) réalisées révèlent une absence d'identité de séquence entre les ARNsi et les transcriptomes testés. La production de l'ARNdb par le maïs MON 87411 ne conduirait pas à un potentiel effet de « silencing » d'un gène de maïs et des espèces testées.

L'évaluation des potentiels effets hors cible (off-target effects) d'un ARNsi s'appuie dans le dossier sur la recherche d'une identité partielle de séquences entre l'ARNsi et un ARNm cellulaire. Des analyses bioinformatiques ont été présentées afin de documenter le risque d'effets hors cible de l'ARNdb *in planta*, chez l'animal (poisson-chat, poulet, maïs, vache, chèvre, cheval, porc et mouton) et l'Homme consommateurs du maïs MON 87411. Des paramètres moins contraignants que précédemment ont aussi été appliqués. Aucune séquence, issue des différents transcriptomes testés, ne présente une homologie de 100 % avec un ARNsi. Des cibles potentielles ayant au plus un « misappariement » avec un ARNsi sont identifiées après analyse bioinformatique et l'étude fonctionnelle de trois des gènes « cibles potentielles » montre un niveau d'expression comparable dans le maïs MON 87411 et son témoin isogénique.

Le résultat des analyses bioinformatiques prédictives s'appuyant sur l'état de l'art des mécanismes moléculaires impliqués dans les effets hors cible de l'interférence par ARN ne met pas en évidence un risque particulier d'effet hors cible associé à l'expression de l'ARNdb destiné à inhiber l'expression du gène *DvSnf7*.

II.1.2.4. Conclusions de la caractérisation moléculaire

Les nouvelles données fournies par le pétitionnaire confirment les informations précédentes dont l'expertise figure dans l'avis de l'Anses (2015) et permettent de compléter la caractérisation moléculaire de la PGM. Les analyses bioinformatiques ne permettent de mettre en évidence ni la modification de cadres ouverts de lecture (ORF) du maïs au locus d'insertion, ni la présence de cadre ouvert de lecture potentiel créé par l'insertion de l'ADN-T et pouvant conduire à la synthèse d'un allergène ou d'une toxine connu.

L'ARN dirigé contre le gène *DvSnf7* (ARNdb) et les petits ARN interférents (ARNsi) issus de son clivage sont mis en évidence dans différentes parties du maïs MON 87411, principalement au niveau de ses feuilles mais pas dans les grains.

L'analyse des effets cible et hors cible de l'ARNdb dirigé contre le gène *DvSnf7* s'appuie sur des analyses *in silico*, sur une étude fonctionnelle *in planta* et sur la littérature scientifique. Le GT « Biotechnologie » conclut qu'un effet de « silencing » d'un gène de maïs, d'animal ou d'Homme consommateur semble pouvoir être écarté en l'absence d'identité de séquences identifiées. Le GT « Biotechnologie » n'identifie pas de risque particulier lié à la caractérisation moléculaire du maïs MON 87411.

II.1.3. Evaluation comparative

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

Deux lignées conventionnelles de maïs ont été utilisées par le pétitionnaire :

- lignée MPA640B pour la caractérisation moléculaire et,
- lignée NL6169 pour l'étude de composition et les essais phénotypiques et agronomiques (essais au champ).

Ces deux lignées ont été utilisées dans les essais réalisés dans différentes parties du monde pour les demandes d'autorisation de mise sur le marché pour le maïs MON 87411.

Un diagramme d'obtention de ces lignées et des croisements permet de confirmer que ces deux lignées ont un même parent : la lignée LH244, parent également du maïs MON 87411.

Les lignées MPA640B et NL6169 peuvent donc bien être considérées comme témoins isogéniques dans les différentes études.

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

Dans l'avis de l'Anses (2015), le GT « Biotechnologie » concluait pour l'évaluation comparative que la caractérisation agronomique et phénotypique et l'analyse de composition du maïs MON 87411 montraient que ce maïs est équivalent aux variétés conventionnelles pour les grains et le fourrage, à l'exception de la teneur en acide palmitique dans les grains, légèrement plus élevée que celle des variétés commerciales. Cette différence ne lui paraissait pas évocatrice d'un risque pour une utilisation en alimentation animale et humaine de ce maïs.

Les données complémentaires reçues permettent de vérifier que le positionnement géographique des sites en Argentine est représentatif de différentes conditions de pratiques agronomiques. Des essais au champ réalisés aux USA et au Canada pour des demandes d'autorisation du maïs MON 87411 hors Europe ont été ajoutés au dossier. Ils devaient respecter les contraintes locales pour les demandes d'autorisation mais pouvaient présenter des divergences par rapport aux contraintes européennes. Ces essais ont tout de même été analysés par le GT « Biotechnologie » ; ils ne mettent pas en évidence de différences significatives nouvelles au regard de l'expertise réalisée en 2015.

II.1.3.7. Conclusions de l'évaluation comparative

Les lignées MPA640B et NL6169 peuvent être considérées comme témoins isogéniques pour les différentes études (caractérisation moléculaire, essais au champ, tests d'alimentarité, toxicologie). La preuve de la représentativité des sites expérimentaux en Argentine est apportée. Les conclusions du GT « Biotechnologie » sur l'évaluation comparative ne sont pas remises en cause par les données complémentaires analysées.

II.1.4. Toxicologie

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

Les gènes introduits dans le génome du maïs MON 87411 n'ont pas pour objectif de modifier sa composition en dehors de la synthèse des protéines Cry3Bb1 et CP4 EPSPS et de l'expression d'un ARN double brin (ARNdb) destiné à inhiber l'expression du gène *DvSnf7*.

Le pétitionnaire a fourni une étude de toxicité orale pendant 28 jours chez la souris par administration répétée d'ARNdb (Petrick *et al.*, 2016 ; OCDE, 2008). Des souris de la lignée CD-1 ont reçu par gavage quotidien de l'ARNdb produit dans *Escherichia coli* (*DvSnf7_968RNA*). L'équivalence entre l'ARNdb produit dans *Escherichia coli* et l'ARNdb exprimé dans le maïs MON 87411 destiné à inhiber l'expression du gène *DvSnf7* a été montrée (Urquhart *et al.*, 2015). Pour plusieurs paramètres toxicologiques importants, les analyses statistiques n'ont pas pu être réalisées faute d'effectifs suffisants dans les prélèvements sans explication du pétitionnaire sur ces absences. De plus, le protocole statistique a été modifié post-étude ce qui n'est pas conforme aux lignes directrices de l'OCDE 407 et les éventuels impacts de ces modifications n'ont pas été discutés. Le GT « Biotechnologie » conclut donc que cette étude de toxicité orale par administration répétée d'ARNdb pendant 28 jours chez la souris n'est pas recevable. Par ailleurs, ce procédé expérimental semble peu susceptible de renseigner la sécurité sanitaire d'acides nucléiques.

Concernant l'étude d'effets sur des espèces animales non cibles liés à des ARNdb utilisés dans des démarches d'ARN interférence, le pétitionnaire a présenté une vingtaine de publications [par exemple celles de Lundgren et Duan (2013) et de Petrick *et al.* (2013)]. Ces éléments de littérature apparaissent pertinents et ne mettent pas en évidence un risque lié à la présence des ARNdb.

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

Depuis l'avis de l'Anses (2015), des informations complémentaires ont été apportées sur l'étude de toxicité orale subchronique pendant 90 jours chez le rat, lignée Sprague-Dawley (OCDE, 1998).

Les données brutes sous format électronique et le programme de calcul ont été fournis. Le pétitionnaire a aussi confirmé que le maïs MON 87411 utilisé dans cette étude a été traité au glyphosate et il a présenté les modalités de traitement.

De nombreuses informations complémentaires portent sur les analyses statistiques et sur le mode d'interprétation des résultats par le pétitionnaire. Les données individuelles de l'étude sont fournies ainsi que les données historiques du laboratoire investigateur. Cependant, le GT « Biotechnologie » considère que le calcul de puissance basé sur Rhomberg *et al.* (2007) n'est pas valide. En effet, ce calcul n'est effectué que pour huit paramètres et les tailles d'effets utilisées (par exemple 200 % pour le cholestérol ou 50 % pour la créatinine) ne sont pas justifiées et ne sont pas considérées comme appropriées. Pour information, l'US EPA (2002) indique que de manière générale, les tailles d'effets doivent être comprises entre 10 et 25 %.

II.1.4.5. Conclusions de l'évaluation toxicologique

Concernant les protéines Cry3Bb1 et CP4 EPSPS, l'expertise des nouveaux éléments conduit le GT « Biotechnologie » à confirmer que les données de sécurité ne mettent pas en évidence de risque sanitaire lié à la consommation du maïs MON 87411. Cependant, concernant l'étude de toxicité orale subchronique pendant 90 jours, une justification biologique des tailles d'effet des différents paramètres est demandée afin de pouvoir valider le calcul de puissance présenté. En l'absence de cet élément, le GT « Biotechnologie » ne peut pas conclure concernant cette étude de toxicité orale subchronique de 90 jours.

II.1.5. Allergénicité

II.1.5.1. Évaluation de l'allergénicité des protéines nouvellement exprimées

Les analyses bioinformatiques actualisées montrent que les deux protéines exprimées dans le maïs MON 87411, CP4 EPSPS et Cry3Bb1, n'offrent aucune identité de séquence globale ou locale avec les allergènes avérés de la banque AllergenOnline du FARRP (version 2018).

Comme déjà remarqué dans l'avis de l'Anses (2015), le pétitionnaire n'a toujours pas discuté le problème « controversé » du caractère adjuvant des protéines Cry. Le GT « Biotechnologie » a examiné deux publications divergentes récentes 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). Une revue par Joshi *et al.* (2016) conclut qu'en raison de leurs très faibles quantités dans les PGM « il est peu probable que les protéines Cry puissent fonctionner comme des adjuvants ».

Sans nier la possibilité que des toxines Cry puissent avoir un effet adjuvant chez l'Homme, le GT « Biotechnologie » estime que la teneur en protéine Cry3Bb1 présente dans le maïs MON 87411 semble insuffisante pour déclencher un effet adjuvant et provoquer une réaction allergique.

II.1.5.2 Evaluation de la plante génétiquement modifiée entière

Le pétitionnaire a réalisé une étude pour comparer les niveaux d'expression d'une protéine de transfert de lipides (LTP) dans le grain de maïs MON 87411 et dans son témoin isogénique NL6169 par technique ELISA. Les niveaux d'expression mesurés ne montrent pas de différence significative et ne laissent donc pas supposer de modification de l'allergénicité du maïs MON 87411.

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

Après analyse de données complémentaires, le GT « Biotechnologie » conclut que le potentiel allergénique des protéines Cry3Bb1 et CP4 EPSPS exprimées dans le maïs MON87411 peut être considéré comme faible, que les propriétés adjuvantes ne sont pas démontrées chez l'Homme et que l'allergénicité du maïs MON87411 apparaît similaire à celle de son témoin isogénique NL6169.

II.1.6. Evaluation nutritionnelle

Dans le dossier analysé en 2015, le pétitionnaire n'avait pas présenté d'étude d'évaluation nutritionnelle, estimant avoir démontré l'équivalence de composition entre le maïs MON 87411 et les variétés commerciales conventionnelles. Dans les données complémentaires sont présentées une étude d'alimentarité chez le poulet (*Gallus gallus*) et une chez la barbue de rivière (*Ictalurus punctatus*) réalisées pour des demandes d'autorisation du maïs MON 87411 hors Europe.

L'étude d'alimentarité chez le poulet a été réalisée avec sept maïs : un maïs MON 87411, le témoin isogénique NL6169 et cinq variétés de maïs conventionnels. Un pourcentage de 57 % de maïs a été incorporé dans les deux régimes : aliment de démarrage et aliment de croissance et finition. Des poulets Cobb X Cobb 500 ont été élevés de 1 à 42 jours en parquet de 10 animaux avec 10 parquets par groupe (5 de mâles et 5 de femelles). L'étude n'a pas mis en évidence d'effet du traitement alimentaire sur les performances de croissance, de rendement en carcasse et de mortalité des poulets.

L'étude d'alimentarité chez la barbue de rivière a été réalisée avec six maïs : un maïs MON 87411, le témoin isogénique NL6169 et quatre variétés de maïs conventionnels. L'aliment distribué contenait 30 % de maïs. Après une phase d'acclimatation, les poissons ont été élevés en aquarium de 20 animaux avec 5 aquariums par groupe pendant 8 semaines. Cet essai ne conduit pas à suspecter un effet du traitement alimentaire sur les performances de gain de poids, de consommation alimentaire, du taux de conversion et de mortalité des poissons.

II.3 Caractérisation des risques

Pour l'Homme, le pétitionnaire présente des calculs de marge de sécurité en se basant sur les données des études de toxicité aiguë chez la souris par administration orale unique des protéines CRY3Bb1, CP4 EPSPS et de l'ARN « DvSnf7_968RNA ». Le GT « Biotechnologie » considère que cette démarche n'est pas adaptée, car elle ne permet pas d'estimer le risque associé à une consommation répétée de produits issus du maïs MON 87411. Il aurait été plus pertinent de calculer une marge de sécurité à partir de la dose sans effet néfaste observé (NOAEL¹) pouvant être déduite de l'étude de toxicité orale subchronique chez le rat par administration répétée pendant 90 jours plutôt que de déduire des NOAEL à partir d'études de toxicité aiguë.

¹ No Observed Adverse Effect Level

Conclusions du Groupe de travail « Biotechnologie »

Des données complémentaires fournies par le pétitionnaire depuis l'avis de l'Anses du 10 novembre 2015 permettent de vérifier et de compléter la caractérisation moléculaire, de confirmer les maïs MPA640B et NL6169 en tant que témoins isogéniques, de prouver la représentativité des sites expérimentaux d'essais au champ en Argentine et de compléter la démonstration de l'équivalence nutritionnelle du maïs MON 87411 par des études d'alimentarité chez le poulet et la barbut de rivière

L'expression et la sécurité sanitaire de l'ARN double brin (ARNdb) destiné à inhiber l'expression du gène *DvSnf7* de *Diabrotica virgifera virgifera* par un mécanisme d'interférence par ARN produit par le maïs MON 87411 font l'objet de nombreuses informations complémentaires. Dans l'état actuel des connaissances, de ces informations complémentaires et avec les outils disponibles, le GT « Biotechnologie » n'identifie pas de risque lié à des effets hors cible potentiels de l'ARNdb et des ARN interférents.

Les données complémentaires concernant l'étude de toxicité orale subchronique pendant 90 jours chez le rat fournissent les données brutes sous format électronique et le programme de calcul ainsi que la confirmation de traitement avec du glyphosate du maïs MON 87411 mis en œuvre. En revanche, le calcul de puissance ne peut pas être validé, n'étant fait que sur huit paramètres et les tailles d'effets utilisées n'étant pas justifiées. En l'absence de cet élément, le GT « Biotechnologie » ne peut pas conclure concernant cette étude de toxicité orale subchronique de 90 jours.

Dans ces conditions, le GT « Biotechnologie » ne peut se prononcer sur la sécurité sanitaire du maïs MON 87411.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) endosse les conclusions du GT « Biotechnologie » et émet un avis réservé sur la demande d'autorisation de mise sur le marché du maïs MON 87411 au titre du Règlement (CE) n° 1829/2003. Cette réserve est fondée sur l'absence de calcul de puissance adapté pour l'étude de toxicité orale subchronique pendant 90 jours chez le rat.

Dr Roger Genet

MOTS-CLES

OGM, maïs MON 87411, résistance aux coléoptères, tolérance au glyphosate, CRY3Bb1, CP4 EPSPS, ARNi

GMO, MON 87411 maize, resistance to coleopteran insects, glyphosate tolerance, CRY3Bb1, CP4 EPSPS, RNAi

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. 2015. Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail du 10 novembre 2015 relatif à une demande d'autorisation de mise sur le marché, au titre du règlement (CE) n° 1829/2003 relatif aux denrées et aux aliments pour animaux génétiquement modifiés, du maïs génétiquement modifié MON87411, développé pour être résistant à certains insectes et tolérant au glyphosate, pour l'importation, la transformation ainsi que l'utilisation en alimentation humaine et animale de cet OGM (dossier n° EFSA-GMO-NL-2015-124) (Anses saisine 2015-SA-0195)

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.

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.

Lundgren JG and Duan JJ. 2013. RNAi based insecticidal crops: potential effects on nontarget species. *BioScience*, 63, 657-665.

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

OCDE. 1998. Essai n° 408: Toxicité orale à doses répétées - rongeurs: 90 jours, Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques, Section 4, Éditions OCDE, Paris.

OCDE. 2008. Essai n° 407: Toxicité orale à doses répétées - pendant 28 jours sur les rongeurs, Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques, Section 4, Éditions OCDE, Paris.

Petrack JS, Brower-Toland B, Jackson AL and Kier LD. 2013. Safety assessment of food and feed from biotechnology-derived crops employing RNA-mediated gene regulation to achieve desired traits: A scientific review. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 66, 167-176.

Petrick JS, Frierdich GE, Carleton S, Kessenich CR, Silvanovich A, Zhang Y and Koch MS. 2016. Corn rootworm-active RNA DvSnf7: Repeat dose oral toxicology assessment in support of human and mammalian safety. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 81:57-68

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.

Rhomberg LR, Baetcke K, Blancato J, Bus J, Cohen S, Conolly R, Dixit R, Doe J, Ekelman K, Fenner-Crisp P and Harvey P. 2007. Issues in the design and interpretation of chronic toxicity and carcinogenicity studies in rodents: approaches to dose selection. *Critical Review in Toxicology*. 37:729-837

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

Urquhart W, Mueller GM., Carleton S, Song Z, Perez T, Uffman JP., Jensen PD., Levine SL and Ward J. 2015. A novel method of demonstrating the molecular and functional equivalence between *in vitro* and plant-produced double-stranded RNA. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 1-6.

US EPA 2002 - Guidelines for Ensuring and Maximizing the Quality, Objectivity, Utility, and Integrity of Information Disseminated by the Environmental Protection Agency