

# HAUT CONSEIL DES BIOTECHNOLOGIES

---

## COMITE SCIENTIFIQUE

Paris, le 11 janvier 2011

### COMMENTAIRES

sur le rapport de surveillance de culture du MON 810 en 2009

Le Haut Conseil des biotechnologies (HCB) a été sollicité en décembre 2010 par les autorités compétentes françaises (le Ministère de l'Agriculture, de l'Alimentation, de la Pêche, de la Ruralité et de l'Aménagement du Territoire) pour examiner le rapport de surveillance de la société Monsanto relatif à la culture du MON 810 en 2009.

Ce rapport a été réalisé par Monsanto pour la Commission européenne suite à l'autorisation de culture du maïs MON 810 en 1998, obtenue dans le cadre de la directive 90/220/CEE, abrogée aujourd'hui par la directive 2001/18/CE. La Commission européenne a demandé aux Etats membres de leur faire parvenir leurs commentaires sur ce document pour examen ultérieur par l'Autorité européenne de sécurité des aliments (AESA).

Le Comité scientifique (CS)<sup>1</sup> du HCB a procédé à l'examen du rapport le 21 décembre 2010 sous la présidence de Jean-Christophe Pagès.

---

<sup>1</sup> La composition du CS est indiquée en annexe.



## TABLE DES MATIERES

<b>1. INTRODUCTION .....</b>	<b>4</b>
<b>2. COMMENTAIRES .....</b>	<b>4</b>
2.1 SURVEILLANCE GENERALE .....	4
2.2 SURVEILLANCE ET GESTION DE LA RESISTANCE AUX INSECTES.....	6
<b>3. CONCLUSIONS .....</b>	<b>7</b>
<b>4. BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>7</b>
<b>ANNEXE – ELABORATION DES COMMENTAIRES .....</b>	<b>9</b>

## 1. Introduction

L'autorisation de mise sur le marché (incluant importation et culture) du maïs MON 810, obtenue par la société Monsanto en 1998 dans le cadre de la directive 90/220/CEE<sup>2</sup>, exige de cette société qu'elle informe la Commission européenne et les autorités compétentes des Etats membres de l'Union européenne des résultats de la surveillance des cultures concernant la résistance aux insectes. La société Monsanto produit annuellement des rapports de surveillance de culture du MON 810, incluant les résultats des plans de surveillance de la gestion de la résistance aux insectes mais aussi les résultats des plans de surveillance générale depuis 2005.

La Commission a demandé aux Etats membres d'examiner le dernier rapport de surveillance de culture du MON 810, concernant la culture de l'année 2009, publié en août 2010. Les commentaires des Etats membres seront transmis à l'AESA<sup>3</sup> pour examen ultérieur. Dans ce contexte, le Haut Conseil des biotechnologies (HCB) a été sollicité en décembre 2010 par les autorités compétentes françaises (le Ministère de l'Agriculture, de l'Alimentation, de la Pêche, de la Ruralité et de l'Aménagement du Territoire) pour examiner ce rapport de surveillance. Le Comité scientifique (CS) du HCB a relevé les points suivants.

## 2. Commentaires

La société Monsanto présente dans ce rapport les résultats des plans de surveillance des cultures du MON 810 en Europe – où 94 850 ha de maïs *Bt* ont été cultivés en 2009 dans six pays, dont 76 057 ha en Espagne. Cette surveillance comprend deux grands axes : le premier concerne la surveillance générale par le biais d'enquêtes menées auprès de producteurs de maïs *Bt*, le second est spécifiquement dédié à la prévention de la résistance et au suivi de l'évolution de la sensibilité des pyrales et des sésamies à la toxine Cry1Ab produite par les maïs MON 810.

La mise en place de ces mesures permet une certaine estimation du risque et, pour le moment, selon les analyses de la société Monsanto, aucun problème n'a été détecté. Du fait de certaines faiblesses dans les méthodologies expérimentales et statistiques ainsi que dans les interprétations des analyses, les conclusions que l'on peut tirer des études présentées sont toutefois plus limitées que ne l'indique le rapport.

### 2.1 Surveillance générale

#### - Analyse des réponses des agriculteurs au questionnaire de surveillance

Un questionnaire de surveillance a été conçu pour faciliter le rapport et l'évaluation d'observations inattendues par les agriculteurs dans les régions où le MON 810 est cultivé. L'analyse des réponses des agriculteurs à ce questionnaire pose un certain nombre de problèmes relevés par le CS.

Le CS remarque que les questionnaires sont diligentés par des sociétés de sondage commanditées par la société Monsanto pour réaliser ces études. En Pologne, la société Monsanto elle-même assure les interviews.

---

<sup>2</sup> Décision de la Commission (98/294/EC) du 22 avril 1998 sur la mise sur le marché du maïs génétiquement modifié (*Zea mays* L. line MON 810) dans le cadre de la Directive 90/220/CEE du Conseil. Cette directive a été abrogée par la directive 2001/18/CE.

<sup>3</sup> Autorité européenne de sécurité des aliments, ou EFSA : European Food Safety Authority.

Le CS regrette une absence d'information sur la représentativité de l'échantillonnage des agriculteurs questionnés (pratiques agricoles, topographies, cultures ou non précédemment de MON 810 ou Bt 176, etc.)<sup>4</sup>

Enfin, le CS remarque que les conclusions tirées de ces analyses sont parfois partiales. Nonobstant les problèmes éventuels d'échantillonnage, les analyses statistiques sont scientifiquement valides, mais leur interprétation est orientée. Ainsi, si l'enquête permet de conclure à raison que moins de 10 % des agriculteurs ont noté des effets liés à la culture MON 810 (autres que ceux attendus sur les insectes cibles), il est abusif d'étendre cette conclusion à l'ensemble des agriculteurs :

Citation de la conclusion générale dans le rapport principal p. 22 : *"The results of the analysis of 2009 farmer questionnaires did not identify any potential adverse effects that might be related to MON 810 plants and their cultivation."*

A titre d'exemple, seuls 2 agriculteurs sur 240 (0,8 %) ont changé de système de rotation en 2009. La société Monsanto peut en conclure que la proportion d'agriculteurs ayant fait ce changement est inférieure à 10 %. Cette donnée permet-elle cependant de conclure qu'il n'y a pas eu de changement ?

Annexe 7 p. 34 : *"The valid percentage of changed crop rotation (0.8%) is significantly less than 10% Therefore, the null hypothesis  $f_{\text{changed}} > 0.1$  is rejected with a power of 99,9% and no effect on crop rotation is indicated."*

#### - Analyse bibliographique

L'analyse par la société Monsanto des données de 30 publications relatives à la culture du MON 810 parues depuis le dernier rapport de surveillance (de juin 2009 à juin 2010) semble partielle. Elle met en avant des publications qui concluent à l'absence d'effet significatif sans en souligner les limites – notamment la puissance statistique. Elle fait en revanche une lecture plus critique des articles qui conduisent aux conclusions inverses.

On lit ainsi p.14 : *"Studies by Kramarz et al. (2009) and Bohn et al. (2010) claim to have demonstrated negative effects on snails water fleas and daphnia. However, further analyses of these studies revealed that adverse observations were more likely related to methodology, and not direct effects of the Cry1Ab protein."*

De même, il est noté p.14-15 : *"Lang and Otto (2010) and Then (2010) reviewed publications that reported on the toxic effects of Bt-maize and/or Cry proteins. However, these two reviews fail to cite any of the comprehensive field data accumulated over the last 10 years showing the lack of harm of Bt crops on non-target organisms or rely heavily only on controversial articles that were conducted only in the laboratory. Therefore, these five reviews (not presented in Appendix 8) do not change the conclusions of negligible risk of the initial risk assessment."*

Le fait que Lang et Otto (Lang and Otto, 2010) et Then (Then, 2010) n'aient pas pris en compte l'ensemble des données n'invalide pas le fait qu'il existe des données de laboratoire suggérant des effets négatifs, et que ces effets puissent être détectés à plus long terme en champ.

Le CS partage le fait qu'aucune preuve formelle d'effets négatifs associés au MON 810 n'a pu être détecté à ce jour en champ. Pour autant, il ne peut partager la conclusion de la société Monsanto qui souligne que le MON 810 n'est pas plus dangereux que son équivalent conventionnel.

p. 6 : *"A detailed analysis of more than 30 publications related to MON 810 and/or Cry1Ab did not reveal any new scientific evidence that would invalidate the conclusions of the risk assessment concluding that MON 810 is as safe to human and animal health as its conventional counterpart."*

---

<sup>4</sup> Le CS du HCB rappelle dans chacun de ses avis sur les plantes génétiquement modifiées l'importance des plans de surveillance spécifique et générale, avec la demande récurrente de leur centralisation au travers d'une plate-forme commune avec SIG (système d'information géographique), répertoriant en particulier les cultures successives d'OGM.

Comme souligné lors de l'évaluation du dossier de renouvellement du MON 810, l'absence de preuve d'effets négatifs, ne permet pas de conclure à une absence d'effet.

## **2.2 Surveillance et gestion de la résistance aux insectes**

Les conclusions sur la gestion et le suivi de la résistance aux insectes devraient également être plus tempérées.

### - Analyse d'enquête

La société Monsanto fait part de résultats d'une enquête montrant que 81 % des agriculteurs déclarent implémenter les mesures de refuges (plantés avec du maïs n'exprimant pas de Cry1Ab). Ce taux d'adoption, qui témoigne d'une sensibilisation positive des agriculteurs, devrait permettre une lutte efficace contre l'apparition de résistance dans les populations d'insectes cibles. Toutefois, le CS regrette que la société Monsanto transpose les résultats de cette enquête en réalité sur le terrain.

p. 16 : "*The survey also revealed a high level of compliance with refuge requirements indicating that 81% of the 100 farmers included in the final survey planted a conventional maize refuge on their farm.*"

La société Monsanto n'envisage pas un possible décalage entre les réponses des sondés et la réalité et/ou l'efficacité de leurs pratiques. Sur ce dernier point, l'équipe de David A. Andow a en effet récemment mis en évidence que l'architecture ou la configuration des zones refuges avait une influence sur leur efficacité, et que certains cultivateurs, de bonne foi, mettaient en place des bandes refuges trop étroites pour être fonctionnelles (Andow et al., 2010).

### - Méthodologie de suivi de sensibilité

Un point critique de l'étude et du rapport de Monsanto concerne l'évolution de la sensibilité des populations d'*Ostrinia nubilalis* et de *Sesamia nonagrioides* à la toxine Cry1Ab. En effet, la société Monsanto a fait le choix de suivre cette sensibilité en comparant des courbes de sensibilité des populations de ces deux ravageurs.

"*The susceptibility of 15 populations with 98 samples (including replicates and assays without concentration response relationship) of O. nubilalis were analysed. These results (...) indicate that there were no changes in resistance of O. nubilalis or S. nonagrioides to the Cry1Ab protein in the major MON 810 growing regions in Europe in 2009.*"

Plusieurs publications [ex : (Andow and Ives, 2002)] ont toutefois souligné que cette technique n'était pas la plus appropriée pour suivre l'évolution de résistance notamment lorsque celle-ci est récessive (ce qui est le cas de la plupart des résistances aux toxines Bt). La raison est qu'il est pratiquement impossible de détecter, via des courbes de sensibilité, une évolution de la résistance avant que les gènes conférant cette résistance n'atteignent des fréquences de plusieurs pourcents. Par conséquent, l'absence de variation significative des courbes de sensibilité à la toxine Cry1Ab depuis 2005 ne permet pas de réelles conclusions sur l'évolution de la résistance à la toxine Cry1Ab dans les populations des ravageurs cibles. Les gènes de résistance auraient très bien pu monter en fréquence sans que cela ne change, pour le moment, les courbes de sensibilité.

### - Interprétation des analyses

Les analyses présentées dans les annexes 4 et 5 relatives au suivi de la sensibilité ne permettent pas de conclure, comme le fait la société Monsanto, qu'il n'y a pas de changement de sensibilité chez *Ostrinia nubilalis* ou *Sesamia nonagrioides* à la protéine Cry1Ab dans les régions de culture du MON 810 en Europe en 2009. Certaines de ces analyses indiqueraient même plutôt une baisse de sensibilité dans les populations naturelles exposées au MON 810.

La conclusion de l'annexe 4 indique p.19 : "*The results indicate that the observed population variation in susceptibility reflects natural variation in Bt susceptibility among ECB populations. Any evidence for a decrease of Cry1Ab susceptibility of populations during the monitoring duration from 2005–2009 could not be detected.*"

Cette conclusion n'est basée sur aucun test statistique convaincant. Des modèles sont ajustés aux données pour estimer des paramètres tels que MIC<sub>50</sub> et MIC<sub>90</sub> (concentrations conduisant à l'inhibition de la mue de 50 % et 90 % de larves). Au vu de l'étendue des intervalles de confiance, ces paramètres sont assez mal estimés : on ne peut sans doute pas rejeter l'hypothèse d'absence de variation mais un test d'équivalence ne permet pas non plus de rejeter l'hypothèse d'existence de variation. Les données fournies sont partielles. Le site de référence G04 (p. 14 de l'annexe 4) montre une augmentation régulière de MIC<sub>50</sub> et MIC<sub>90</sub> au cours du temps, de 2006 à 2009. On ne trouve aucun commentaire à ce sujet. Malheureusement, les concentrations létales LC<sub>50</sub> et LC<sub>90</sub> (concentrations conduisant à la mort de 50 % et 90 % de larves) ne sont pas fournies dans cette étude.

L'objectif de l'étude présentée dans l'annexe 5 est de comparer la sensibilité au Cry1Ab de sésamies élevées en laboratoire et de sésamies issues de populations naturelles. Des différences de sensibilité (mesurées par des différences de doses létales DL<sub>50</sub>) de l'ordre d'un facteur 7 sont mises en évidence. La société Monsanto explique que cette différence est dans la gamme de variabilité naturelle de sensibilité, présentée dans l'article de Farinós et al (Farinos et al., 2004).

Annexe 5 p. 4 : *“The concentration needed to kill the 50% of the laboratory population (LC50 = 69 ng Cry1Ab/cm2) notably differed from that needed for the population collected in Northeast Iberia (LC50 = 482 ng Cry1Ab/cm2) (Table 1A). Data of the LCR would suggest that the population of Northeast was about 7 times less susceptible to the toxin Cry1Ab than the laboratory strain. However, it has been demonstrated that variability in susceptibility to the toxin Cry1Ab between populations collected in different years is common in S. nonagrioides and variations in this species are not an evidence of resistance acquisition of the tested population (Farinós et al. 2004).”*

Or, les différences entre les populations naturelles et les souches de laboratoire de sésamies mentionnées dans l'article de Farinós et al. (2004) ne dépassent pas, en moyenne, un facteur 3 à 4. La différence d'un facteur 7 pourrait donc traduire la montée en fréquence, dans cette population, d'un gène de résistance. A défaut de pouvoir trancher avec certitude entre une perte de sensibilité liée à un début de résistance et une variation naturelle sans lien avec la résistance, cette population devrait faire l'objet d'une surveillance rapprochée.

### 3. Conclusions

Le CS rappelle qu'il est théoriquement impossible de démontrer une absence d'effets et que toute conclusion dans ce sens doit être accompagnée d'une quantification – ou a minima d'une discussion – sur la puissance des tests statistiques réalisés. Le CS regrette que le pétitionnaire dépasse parfois cette contrainte pour conclure à une véritable absence d'effets. Pour autant, les données présentées dans ce rapport ne font apparaître aucun problème majeur lié à la culture du maïs MON 810 en 2009 en Europe.

### 4. Bibliographie

Andow, D.A., Farrell, S.L., and Hu, Y. (2010). Planting patterns of in-field refuges observed for Bt maize in Minnesota. *J Econ Entomol* 103, 1394-1399.

Andow, D.A., and Ives, A.R. (2002). Monitoring and adaptive resistance management. *Ecol Appl* 12, 1378-1390.

Farinos, G.P., de la Poza, M., Hernandez-Crespo, P., Ortego, F., and Castanera, P. (2004). Resistance monitoring of field populations of the corn borers *Sesamia nonagrioides* and *Ostrinia nubilalis* after 5 years of Bt maize cultivation in Spain. *Entomol Exp Appl* 110, 23-30.

Lang, A., and Otto, M. (2010). A synthesis of laboratory and field studies on the effects of transgenic *Bacillus thuringiensis* (Bt) maize on non-target Lepidoptera. *Entomol Exp Appl* 135, 121-134.

Then, C. (2010). Risk assessment of toxins derived from *Bacillus thuringiensis*-synergism, efficacy, and selectivity. *Environ Sci Pollut Res* 17, 791-797.

## **Annexe – Elaboration des commentaires**

Ces commentaires ont été élaborés par le CS du HCB, composé de :

Jean-Christophe Pagès, Président, Jean-Jacques Leguay, Vice-Président,

et par ordre alphabétique des noms de famille : Yves Bertheau, Pascal Boireau, Denis Bourguet, Florence Coignard, François-Christophe Coléno, Jean-Luc Darlix, Elie Dassa, Maryse Deguergue, Hubert de Verneuil, Robert Drillien, Anne Dubart-Kupperchmitt, Nicolas Ferry, Claudine Franche, Philippe Guerche, Joël Guillemain, Mireille Jacquemond, André Jestin, Bernard Klonjkowski, Marc Lavielle, Jane Lecomte, Olivier Le Gall, Yvon Le Maho, Stéphane Lemarié, Didier Lereclus, Rémy Maximilien, Antoine Messéan, Bertrand Ney, Jacques Pagès, Daniel Parzy, Catherine Regnault-Roger, Pierre Rougé, Patrick Saindrenan, Pascal Simonet, Virginie Tournay, Bernard Vaissière, Jean-Luc Vilotte.

Etant impliqué dans l'analyse du même document au niveau de l'AESA, Antoine Messéan n'a contribué ni à l'élaboration ni à la rédaction de ces commentaires.

Aucun des autres membres du CS n'a déclaré avoir de conflits d'intérêts qui auraient pu interférer avec son examen du rapport.