

# HAUT CONSEIL DES BIOTECHNOLOGIES

---

## COMITE SCIENTIFIQUE

Paris, le 7 juin 2011

### AVIS

en réponse à la saisine **110317-saisine HCB- dossier 2010-89**<sup>1</sup>  
concernant le dossier **EFSA-GMO-NL-2010-89**.

Le Haut Conseil des biotechnologies (HCB) a été saisi le 23 mars 2011 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) d'une demande d'avis relative à une évaluation du dossier EFSA-GMO-NL-2010-89 portant sur une demande d'autorisation de mise sur le marché du maïs génétiquement modifié DAS-40278-9 à des fins d'importation, transformation, et utilisation en alimentation humaine et animale.

Ce dossier a été déposé par la société Dow AgroSciences dans le cadre du règlement (CE) 1829/2003 auprès de l'Autorité européenne de sécurité des aliments (AESA), sous la référence **EFSA-GMO-NL-2010-89**. La saisine du HCB correspondante est référencée **110317-saisine HCB- dossier 2010-89**.

Dans le cadre du règlement (CE) 1829/2003, l'évaluation des dossiers de demande de mise sur le marché est centralisée par l'AESA. Les Etats membres disposent de trois mois pour envoyer leurs commentaires en contribution à l'évaluation du dossier. Dans ce cadre, le HCB est invité à envoyer un avis sous forme de commentaires à destination de l'AESA d'ici le 11 juin.

Le Comité scientifique (CS)<sup>2</sup> du HCB a procédé à l'examen du dossier le 10 mai 2011 sous la présidence de Jean-Christophe Pagès. Les commentaires du HCB à destination de l'AESA sont transmis par ce rapport aux autorités françaises.

---

<sup>1</sup> La saisine « **110317-saisine HCB- dossier 2010-89** » est reproduite dans l'Annexe 1.

<sup>2</sup> La composition du CS est indiquée dans l'Annexe 2.

## TABLE DES MATIERES

<b>1. INTRODUCTION</b> .....	<b>3</b>
1.1. CONTEXTE ET ENJEU DE LA SAISINE .....	3
1.2. PRÉSENTATION DU DOSSIER .....	4
<b>2. COMMENTAIRES À DESTINATION DE L'AESA</b> .....	<b>4</b>
2.1. REMARQUES GÉNÉRALES .....	4
2.2. COMMENTAIRES PAR SECTIONS DÉFINIES PAR L'AESA .....	5
<b>3. BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>12</b>
<b>ANNEXE 1 : SAISINE</b> .....	<b>14</b>
<b>ANNEXE 2 : ELABORATION DES COMMENTAIRES</b> .....	<b>15</b>
<b>ANNEXE 3 : COMMENTAIRES TRADUITS EN ANGLAIS À DESTINATION DE L'AESA</b> ...	<b>16</b>
A3.1. GENERAL COMMENTS.....	16
A3.2. COMMENTS PER SECTION.....	16

# 1. Introduction

## 1.1. Contexte et enjeu de la saisine

Le Haut Conseil des biotechnologies (HCB) a été saisi le 23 mars 2011 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) d'une demande d'avis relative à une évaluation du dossier EFSA-GMO-NL-2010-89, portant sur une demande d'autorisation de mise sur le marché du maïs génétiquement modifié DAS-40278-9 à des fins d'importation, transformation, et utilisation en alimentation humaine et animale. Le dossier EFSA-GMO-NL-2010-89 a été déposé par la société Dow Agrosciences dans le cadre du règlement (CE) 1829/2003<sup>3</sup> (EC, 2003) auprès de l'AESA<sup>4</sup>.

Dans le cadre du règlement (CE) 1829/2003, l'évaluation des dossiers de demande de mise sur le marché de plantes génétiquement modifiées est centralisée par l'AESA, qui doit transmettre son opinion à la Commission européenne dans un délai de six mois à compter de la date de validation du dossier – en pratique, cette période de six mois peut être allongée au cas où une demande d'information supplémentaire est adressée au pétitionnaire. Les Etats membres disposent d'un délai ferme de trois mois pour envoyer leurs commentaires en contribution à l'évaluation du dossier. C'est dans ce cadre que le HCB a été saisi ; l'avis du HCB prend donc la forme de commentaires à destination de l'AESA.

L'enjeu de cet avis du HCB est donc de contribuer à l'évaluation du dossier par l'AESA. Les commentaires des Etats membres, dès réception par l'AESA, sont transmis d'une part aux experts de trois groupes de travail du panel OGM<sup>5</sup> de l'AESA (Analyse moléculaire, Alimentation humaine et animale, Environnement), et d'autre part à l'Etat membre auquel l'AESA a délégué l'évaluation du risque environnemental. En l'occurrence, la culture étant exclue du champ de demande d'autorisation de ce dossier, l'AESA a choisi de ne pas déléguer cette évaluation.

Les groupes de travail de l'AESA 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 question 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'AESA. Les commentaires de chaque Etat membre, ainsi que les réponses correspondantes de l'AESA, sont rendus publics, en annexe de l'opinion scientifique de l'AESA à destination de la Commission européenne.

La procédure de transmission des commentaires à l'AESA est très 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 recommandée dans les lignes directrices de l'AESA relatives à l'évaluation environnementale des plantes génétiquement modifiées (EFSA, 2006). Ces commentaires doivent être ciblés sur des demandes spécifiques adressées à l'AESA, 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 opinion scientifique.

Par cet avis, le Comité scientifique (CS) du HCB transmet aux autorités compétentes françaises des commentaires destinés à l'AESA en français, avec une traduction en anglais en annexe.

---

<sup>3</sup> Le règlement (CE) 1829/2003 est un règlement du Parlement européen et du Conseil du 22 septembre 2003 concernant les denrées alimentaires et les aliments, consistant en, ou contenant des, ou issus d'organismes génétiquement modifiés, pour l'alimentation humaine et animale.

<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:32003R1829:FR:HTML>

<sup>4</sup> AESA : Autorité européenne de sécurité des aliments, ou EFSA : *European Food Safety Authority*.

<sup>5</sup> OGM : organismes génétiquement modifiés.

## 1.2. Présentation du dossier

Le maïs DAS-40278-9 exprime une version modifiée du gène *aad-1* codant une aryloxyalkanoate dioxygénase (AAD) et conférant une tolérance aux herbicides 2,4-dichlorophenoxyacétique acide (2,4-D) et aryloxyphenoxy-propionates (AOPP). Le gène *aad-1* a été isolé initialement à partir d'une bactérie du sol, *Sphingobium herbicidovorans*.

L'aryloxyalkanoate dioxygénase dégrade l'herbicide 2,4-D en une forme inactive, le 2,4-dichlorophenol (DCP), et les aryloxyphenoxy-propionates en formes phénoliques inactives.

Le maïs DAS-40278-9 a été obtenu après transfert direct d'un fragment *fspl* contenant la cassette portant le gène *aad-1*, dans une culture de cellules embryogènes de la lignée Hi-II traitée par des fibres de carbure de silicium.

L'événement DAS-40278-9 correspond à l'insertion d'une copie de la cassette en un seul locus d'insertion. L'étude de la descendance en ségrégation résultant d'autofécondations ou de rétrocroisements indique le caractère mendélien du transgène et sa stabilité.

La séquence de l'insert a été établie en totalité, ainsi que celles des régions génomiques flanquantes. Des délétions de 917 pb et 70 pb ont été observées de part et d'autre de l'insert ; elles n'affectent pas l'expression du transgène. Une insertion de 21 pb a également été observée du côté 5'. L'événement de transformation n'a pas causé l'interruption d'un gène connu de maïs. L'analyse bioinformatique des ORFs potentielles ne permet pas de mettre en évidence la production de peptides allergènes ou toxiques.

La quantité de protéine AAD-1 mesurée par ELISA dans les grains de maïs traité ou non par les herbicides varie entre 1,64 ng/mg de poids sec et 8,18 ng/mg.

Le pétitionnaire présente dans ce dossier l'évaluation des risques environnementaux et sanitaires de l'importation, la transformation, et l'alimentation humaine et animale du maïs DAS-40278-9 en Europe. Le CS du HCB propose d'envoyer les remarques suivantes à l'AESA concernant les points du dossier identifiés comme critiquables.

## 2. Commentaires à destination de l'AESA

### 2.1. Remarques générales

1. Globalement, le dossier ne se réfère qu'à une importation dans les régions de l'Union européenne de climat tempéré. Le pétitionnaire devrait systématiquement considérer dans son évaluation de risques et dans ses plans de surveillance que l'Union européenne comprend également des territoires en zones tropicales propices à la culture et à la survie – donc à la dissémination – du maïs. C'est par exemple le cas pour certains des DOM-COM (Départements et Collectivités d'Outre Mer) du territoire français, comme les Antilles françaises, la Guyane française ou la Réunion.
2. Seules des études de comparaison sont effectuées pour déterminer si des différences sont statistiquement significatives : aucune étude de puissance n'est proposée, aucun test d'équivalence n'est réalisé. Les recommandations de l'AESA allant dans ce sens pour les analyses de composition (EFSA, 2010) ne sont pas suivies. Les conclusions d'équivalence en substance du maïs DAS-40278-9 avec ses comparateurs non génétiquement modifiés ne sont donc pas justifiées.
3. La notion de significativité biologique est utilisée à maintes reprises sans définition, en particulier dans les analyses compositionnelle et agronomique du maïs DAS-40278-9. Le HCB demande que le pétitionnaire précise et justifie la règle de décision qu'il suit pour conclure à l'absence de significativité biologique des différences observées entre le DAS-40278-9 et son comparateur non OGM.
4. Le dossier ne contient aucune information sur la nature génétique ou le pedigree des plantes utilisées comme comparateurs du maïs DAS-40278-9 (un contrôle non génétiquement modifié, génétiquement comparable au DAS-40278-9, et six hybrides conventionnels commerciaux) pour l'évaluation de risques par analyse comparative.

5. Une étude de toxicité sub-chronique du maïs DAS-40278-9 sur 90 jours devrait être réalisée.

## **2.2. Commentaires par sections définies par l'AESA**

*N.B.* : Les titres soulignés correspondent aux sections de dossier définies par l'AESA, et aux différents formulaires mis à disposition par l'AESA 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.

### B. INFORMATION RELATING TO THE RECIPIENT OR (WHERE APPROPRIATE) PARENTAL PLANTS

#### 2. (b) Sexual compatibility with other cultivated or wild plant species

Le CS du HCB s'accorde sur le fait qu'il n'existe pas d'espèces interfécondes avec le maïs en Europe « continentale ». Cela dit, le dossier n'envisage pas l'existence potentielle d'espèces interfécondes dans certains territoires d'outre-mer de l'Union européenne propices à la culture et à la survie du maïs.

#### 3. Survivability (b) specific factors if any affecting survivability

p. 6 :

*"Moreover, the minimum temperature for germination of 8 to 10 °C will restrict its survival and reproduction capabilities mainly to the Southern European geographical zones."*

Bien que les conditions environnementales de survie du maïs spécifiées par le pétitionnaire dans cette section soient compatibles avec des conditions en zone tropicale, le pétitionnaire n'en tire aucune conséquence concernant la possibilité de survie du maïs dans certains territoires d'outre-mer de l'Union européenne localisés dans cette zone.

#### 5. Geographical distribution and cultivation of the plant, including the distribution in Europe of the compatible species

p. 7 :

*"The majority of maize is produced between latitudes 30 and 55 degrees, with relatively little grown at latitudes higher than 47 degrees anywhere in the world."*

Ce n'est pas parce que la majorité du maïs est cultivé entre les latitudes mentionnées, que la culture du maïs est impossible à des latitudes inférieures. Le pétitionnaire devrait prendre en compte le fait que les conditions de culture et de survie du maïs sont réalisées dans certains territoires d'outre-mer de l'Union européenne localisés en zone tropicale.

p. 7 :

*"There are no wild plant species sexually compatible with maize in Europe."*

Le CS du HCB s'accorde sur le fait qu'il n'existe pas d'espèces interfécondes avec le maïs en Europe « continentale ». Cela dit, le dossier n'envisage pas l'existence potentielle d'espèces interfécondes dans certains territoires d'outre-mer de l'Union européenne localisés en zone tropicale propice à la culture et à la survie du maïs.

## D. INFORMATION RELATING TO THE GM PLANT

### 2. Information on the sequences actually inserted or deleted

p. 41 :

*"(ii) the full-length, single copy pDAS1740 insert of 4816 bp"*

L'affirmation de l'insertion d'une copie pleine longueur de l'insert d'une taille de 4816 pb du plasmide pDAS1740 prête à confusion étant donné que les pages précédentes présentent un fragment de 6236 pb.

Bien que des éléments supplémentaires, fournis dans une annexe confidentielle du dossier, permettent de déduire la nature des délétions survenues et de calculer la taille des différents fragments qui en résultent, le HCB souhaiterait que le pétitionnaire apporte plus de précision ici sur la composition de cette séquence d'ADN de 4816 pb.

p. 42 :

*"The PCR detection methods to confirm the molecular identity of DAS-40278-9 maize along with complementary information and samples of DAS-40278-9 maize and non-GM maize have been provided to the JRC-IHCP (Joint Research Centre-Institute of Health and Consumer Protection)."*

Les méthodes de détection devraient être incluses dans ce dossier, et validées par l'EURL-GMFF<sup>6</sup>.

### 7. Information on any toxic, allergenic or other harmful effects on human or animal health arising from the GM food/feed

#### 7.1 Comparative assessment

p. 50 :

*"The comparator chosen for the safety evaluation of DAS-40278-9 maize consisted of non-GM control maize with comparable genetic background, in addition, six conventional maize hybrids, purchased from commercial sources, were included as reference substances."*

Le HCB demande que le pétitionnaire précise la nature génétique des comparateurs utilisés pour le maïs DAS-40278-9 (le contrôle non-GM et les six hybrides conventionnels). Il serait notamment important d'indiquer le pedigree de ces comparateurs par rapport à celui du DAS-40278-9. Cette remarque est d'autant plus importante que ces comparateurs sont utilisés dans toutes les analyses comparatives du dossier.

p. 50 :

*"Evaluation of the nutrient composition data of DAS-40278-9 maize confirms that it is substantially equivalent to the non-GM control maize as well as to commercial maize."*

Les tests mis en œuvre permettent uniquement de conclure à l'absence de différences statistiquement significatives. Une analyse de puissance devrait être effectuée pour pouvoir conclure à l'absence de différences biologiquement significatives, et des tests d'équivalence devraient être utilisés pour pouvoir conclure à l'équivalence en substance.

---

<sup>6</sup> European Union Reference Laboratory for GM Food and Feed, Laboratoire de référence communautaire du Centre de recherche commun de la Commission Européenne, instauré par le règlement (CE) 1829/2003 : [http://ihcp.jrc.ec.europa.eu/our\\_labs/eurl-gmff](http://ihcp.jrc.ec.europa.eu/our_labs/eurl-gmff).

## 7.2 Production of material for comparative assessment

### (b) Statistical models used for analysis, confidence intervals

p. 53 :

*“Given that we are in a transition phase from EFSA’s 2006 guidelines to the new ones – not as yet adopted, we are following the recommendations of the EFSA 2006 guidelines.”*

Cette phrase est critiquable à deux niveaux :

1. Les lignes directrices de l’AESA relatives aux analyses statistiques des analyses de composition ont été dernièrement mises à jour et effectivement adoptées le 2 décembre 2009 (EFSA, 2010). Comme toute recommandation de l’AESA, ces lignes directrices devraient être respectées par le pétitionnaire dès publication, même si elles ne seront formellement obligatoires qu’après transcription en document législatif par la Commission européenne. Le statut des recommandations de l’AESA de 2006 n’était pas différent de celui des recommandations de 2010 concernant l’analyse statistique au moment de la constitution de ce dossier. Le pétitionnaire fait peut-être allusion aux recommandations complètes de l’AESA sur l’évaluation des risques des aliments provenant des plantes GM. Ces recommandations viennent d’être adoptées le 14 avril 2011 (EFSA, 2011). Elles reprennent, entre autres, les lignes directrices sur l’analyse statistique mentionnées ci-dessus (EFSA, 2010).
2. Quels que soient les recommandations de l’AESA et le calendrier de leur transcription en norme contraignante par la Commission européenne, le pétitionnaire est tenu de mettre en œuvre de bonnes pratiques statistiques. Ces pratiques incluent la mise en œuvre d’analyse de puissance quand c’est nécessaire, et l’utilisation de tests d’équivalence pour conclure à l’équivalence.

p. 54 :

*“An alternative with much greater power is to adjust p-values to control the probability that each declared difference is significant. This can be accomplished using False Discovery Rate (FDR) control procedures. “*

Une procédure statistique de type FDR (False Discovery Rate) est mise en œuvre pour prendre en compte la multiplicité des tests statistiques effectués. Cette procédure permet de contrôler le taux de faux positifs. C’est un outil statistique très utile mais dont le rôle purement statistique reste limité ici : il ne fournit aucune information sur la taille des effets observés et sur leur interprétation biologique, il ne donne aucune indication sur les faux négatifs (différences non détectées). Le pétitionnaire devrait effectuer des tests de puissance pour évaluer le risque de faux négatifs.

p. 54 :

*“For analytes where more than 50% of the samples were found to be below the limit of quantitation (<LOQ), statistical analyses were not conducted due to the bias inherent in such calculations.”*

Le HCB s’étonne de cette remarque. Il existe des procédures statistiques qui permettent de prendre en compte la présence de données BLQ (Below the Limit of Quantification) sans introduire de biais, que ce soit par des méthodes analytiques ou par des méthodes de simulation.

## 7.3 Selection of material and compounds for analysis

p. 86 :

*“A limited number of significant differences between unsprayed DAS-40278-9 maize, DAS-40278-9 maize + quizalofop, DAS-40278-9 maize + 2,4-D or DAS-40278-9 maize + both maize and the control were observed, but the differences were not biologically meaningful because the results were within ranges found for commercial maize.”*

Cette section et cet extrait en particulier suscitent plusieurs remarques du HCB :

1. L'utilisation de la notion de « significativité biologique » n'est pas claire dans le dossier. Le pétitionnaire pourrait-il préciser ce qu'il entend par « biologiquement significatif », et quelle règle de décision il utilise pour conclure à la significativité biologique ?
2. Conclure qu'une différence n'est pas biologiquement significative dès lors que la valeur mesurée pour le maïs DAS-40278-9 reste dans les limites des citations de la littérature n'est pas un argument acceptable étant donné l'étendue de ces intervalles. Par exemple, le contenu en calcium des grains de maïs varie de 1,27 à 100 mg/100 g de poids sec dans la littérature scientifique (voir Table 12 p. 60).
3. Si l'on se concentre sur l'exemple du calcium : des différences significatives sont mises en évidence entre le maïs DAS-40278-9 et le comparateur, à une hauteur d'environ 17 % (voir Table 12 p. 60 et texte p. 59). Quelle est l'utilité d'une telle analyse comparative avec un contrôle non GM si une différence significative de 17 % est considérée non biologiquement significative par la seule prise en compte de l'intervalle de variations de la littérature ? Les conclusions du pétitionnaire ne prennent finalement en compte que l'intervalle de variations de la littérature.
4. Le sens d'une comparaison paramètre par paramètre est limité. Le HCB recommande une analyse multidimensionnelle prenant en compte l'ensemble des tailles d'effets, pour éventuellement détecter un faisceau de différences qui serait pertinent à prendre en compte dans la définition de la significativité biologique de ces différences.

p. 86 :

*"Composition results do not indicate any biologically-meaningful treatment-related compositional differences among unsprayed DAS-40278-9 maize, DAS-40278-9 maize + quizalofop, DAS-40278-9 maize + 2,4-D or DAS-40278-9 maize + both maize and the control maize line."*

Sur quoi se base cette conclusion ? La notion de différence biologiquement significative n'a pas été définie.

p. 86 :

*"In conclusion, unsprayed DAS-40278-9 maize, DAS-40278-9 maize + quizalofop, DAS-40278-9 maize + 2,4-D, and DAS-40278-9 maize + both maize composition results confirm equivalence of DAS-40278-9 maize to conventional maize lines."*

Seuls des tests d'équivalence autoriseraient à une telle conclusion sur l'équivalence des maïs.

#### 7.4 Agronomic traits

p. 86 :

*"In conclusion, no biologically meaningful differences were observed from analysis of the agronomic data collected from control and DAS-40278-9 maize."*

Là encore, seuls des tests de comparaisons sont mis en œuvre pour évaluer si des différences sont statistiquement significatives. La notion de différence biologiquement significative n'est pas définie et aucune étude de puissance n'est présentée.

#### 7.5 Product Specification

p. 89 :

*"As discussed in Point A.5., DAS-40278-9 maize and all food, feed and processed products derived from DAS-40278-9 maize are substantially equivalent to commercial maize and all food, feed and processed products derived from commercial maize."*



*Therefore, the specification of DAS-40278-9 maize and derived food, feed and processed products are the same as that of commercial maize.”*

Le HCB considère que les conclusions du pétitionnaire quant à l'équivalence en substance du maïs DAS-40278-9 avec les maïs commerciaux sont irrecevables (voir section D 7.1 et 7.3). En conséquence, le HCB ne peut accepter que ces conclusions soient exploitées ici pour la spécification des produits.

p. 89 :

*“The IRMM will develop certified reference materials for DAS-40278-9 maize.”*

Le HCB note que le matériel certifié n'est pas encore disponible. Ce dossier est incomplet sans ce matériel, qui devrait être développé et tenu à disposition pour permettre de tester les méthodes de détection.

## 7.8 Toxicology

### *7.8.1. Safety assessment of newly expressed proteins*

p. 112 :

#### Overall Conclusions

*“A thorough evaluation of the safety of the AAD-1 protein establishes that it is highly unlikely that this protein would cause any toxic effects on human or animal health.”*

Les études de toxicité de la protéine AAD-1 ne mettent en évidence aucune différence significative entre les groupes de souris dont le régime contient cette protéine et les groupes contrôles. Cependant, étant donné la faible taille des effectifs de ces groupes (5 mâles et 5 femelles), une analyse de puissance devrait compléter ces études pour pouvoir valider cette conclusion.

### *7.8.2. Testing of new constituents other than proteins*

p. 112 :

*“Detailed compositional analyses of DAS-40278-9 maize demonstrated that the composition DAS-40278-9 maize is equivalent to that of non-GM control maize with comparable genetic background and commercial lines. Consequently, no testing of any other constituent other than the introduced protein is necessary.”*

Le HCB considère que la conclusion du pétitionnaire quant à l'équivalence compositionnelle du maïs DAS-40278-9 avec son comparateur non GM et les lignées de maïs commerciales est irrecevable (voir section D 7.1 et 7.3). En conséquence, il ne peut accepter que cette conclusion soit exploitée ici pour en déduire qu'il n'est pas nécessaire de tester d'autres composants que la protéine introduite.

### *7.8.3. Information on natural food and feed constituents*

p. 112 :

*“Detailed compositional analyses of DAS-40278-9 maize demonstrated that the composition DAS-40278-9 maize grain is equivalent to that of non-GM control maize with comparable genetic background and commercial lines. Hence, no other particular natural food and feed constituents of DAS-40278-9 maize require additional information.”*

Le HCB considère que la conclusion du pétitionnaire quant à l'équivalence compositionnelle du maïs DAS-40278-9 avec son comparateur non GM et les lignées de maïs commerciales est irrecevable (voir section D 7.1 et 7.3). En conséquence, il ne peut accepter que cette conclusion soit exploitée ici pour en déduire qu'il n'est pas nécessaire de fournir

d'informations supplémentaires sur d'autres composants alimentaires naturels du maïs DAS-40278-9.

#### 7.8.4. Testing of the whole GM food/feed:

p. 113 :

*“In conclusion, these data support that DAS-40278-9 maize is nutritionally equivalent to, and as safe as, non-GM commercial maize.”*

Seuls des tests d'équivalence autoriseraient à conclure à l'équivalence nutritionnelle des maïs DAS-40278-9 et son comparateur non GM.

De plus, l'équivalence en composition n'étant pas établie pour le HCB (voir section D 7.1 et 7.3), il considère qu'une analyse de toxicité orale subaiguë sur 90 jours devrait être incluse dans le dossier (EFSA, 2008, 2011).

#### 7.10 Nutritional assessment of GM food/feed

L'ensemble des analyses statistiques mises en œuvre ne permettent pas de conclure à l'équivalence nutritionnelle.

#### 7.11 Post-market monitoring of GM food/feed

p. 119 :

*“Therefore, post-market monitoring of GM food/feed products containing, consisting of or derived from DAS-40278-9 maize is not necessary.”*

Le HCB comprend que le pétitionnaire n'ait pas prévu de plan de surveillance spécifique en raison de l'absence de risques identifiés lors de l'évaluation environnementale et sanitaire du maïs DAS-40278-9 dans le cadre des usages décrits dans le dossier EFSA-GMO-NL-2010-89. Le pétitionnaire devrait toutefois préciser ici qu'une surveillance générale sera mise en place. Dans ce cadre, le HCB demande au pétitionnaire de se rapprocher des autorités compétentes en charge de la surveillance du territoire et de la surveillance des santés humaine et animale dans chaque Etat membre concerné.

### 9. Potential changes in the interactions of the GM plant with the biotic environment resulting from the genetic modification

#### 9.1 Persistence and invasiveness

p. 121 :

*“Based on centuries of experience with conventional, domesticated maize in Europe, there is no potential for maize to be invasive of natural habitats or persist in the agricultural environment without the aid of human intervention.”*

*“This application is limited to import of DAS-40278-9 grain into the EU (as defined in section A.4). As such, exposure to the environment will be rare, occurring only through incidental release during shipment and handling. The conditions where incidental release will occur are not conducive to establishment of maize.”*

Le HCB souhaiterait que le pétitionnaire prenne en compte les points suivants dans son analyse :

1. l'Union européenne possède des territoires d'outre-mer dans des conditions tropicales propices à la culture et à la survie du maïs. Une étude des capacités de persistance et d'invasion du maïs devrait donc être réalisée dans ces conditions particulières, dont il est

prévisible qu'elles soient plus favorables à la formation et à la survie de plants de maïs que les régions de l'Union européenne de climat tempéré ;

2. des repousses de maïs ont été observées dans les champs de manière quasi-systématique en Espagne l'année suivant une culture de maïs (Palaudemas et al., 2009). S'il est prévisible que les conditions de formation des plants de maïs hors champ seront affectées par la compétition avec d'autres plantes, cette observation montre néanmoins que les conditions climatiques espagnoles sont favorables aux repousses de maïs ;
3. des plants de maïs ont été recensés autour de ports d'importation en Corée (Kim et al., 2006; Lee et al., 2009) ;
4. le rôle important des pertes de graines dans les flux de gènes de maïs a été signalé au Mexique (Dyer et al., 2009).

### 9.3 Potential for gene transfer

p. 125 :

*“DAS-40278-9, like all other maize, is not sexually compatible with any indigenous or introduced wild plant species present in Europe. Therefore, the potential for genetic transfer and exchange with other plants is limited to cross-pollination to cultivated maize plants.”*

Comme mentionné dans la section B.2, le CS du HCB s'accorde sur le fait qu'il n'existe pas d'espèces interfécondes avec le maïs en Europe « continentale ». Cela dit, le dossier n'envisage pas l'existence potentielle d'espèces interfécondes dans certains territoires d'outre-mer de l'Union européenne propices à la culture et à la survie – donc à la dissémination – du maïs.

p. 125 :

*“Maize pollen of a specific hybrid cultivar can be carried over short distances by the wind and could fertilise other cultivars.”* ainsi que les deux derniers paragraphes de la page traitant de la mobilité du pollen de maïs.

Le HCB fait remarquer qu'une dissémination efficace de pollen de maïs viable a été observée jusqu'à une distance de 200 mètres des plantes sources dans des recherches effectuées au cours du projet européen SIGMEA (2004-2007), et à des distances supérieures à deux kilomètres par transport de pollen dans l'atmosphère sous l'effet du vent et des courants ascendants (Brunet et al., 2011).

p. 125 :

*“The conditions where incidental release will occur are not conducive to establishment of maize.”*

Voir commentaires sur la section D 9.1 concernant les questions à envisager relatives à l'établissement du maïs.

## 11. Environmental Monitoring Plan

### 11.4 General surveillance for unanticipated adverse effects

Comme pour l'évaluation environnementale, les plans de surveillance devraient prendre en compte les conditions tropicales propices à la culture et à la survie du maïs que l'on trouve dans certains territoires d'outre-mer de l'Union européenne.

## Annex I

### 4 General surveillance for unanticipated adverse effects

#### 4.1 Approach

p. 2 :

*“Exposure to the environment will be limited to unintended release of DAS-40278-9 maize, which could occur for example via substantial losses during loading/unloading of the viable commodity including DAS-40278-9 maize destined for processing into animal feed or human food products. However, such exposure is highly unlikely to give rise to an adverse effect and can be easily controlled by clean up measures and the application of current practices used for the control of any adventitious maize plants, such as manual or mechanical removal and the application of herbicides (with the exception of 2,4-D and certain aryloxyphenoxypropionates (AOPPs) herbicides).”*

Quelle que soit l'ampleur des pertes de graines prévisibles le long des voies d'importation, celles-ci pourraient conduire à la formation de plants de maïs qui pourraient se maintenir en raison d'un avantage sélectif en conditions de traitements avec l'herbicide 2,4-D ou avec certains herbicides aryloxyphenoxypropionates (AOPPs). Pour faciliter la coexistence des filières GM et non GM, et réduire les conséquences de pertes de graines non contrôlées, il conviendrait de procéder à des analyses régulières, par exemple tous les deux ans, autour des ports et le long des voies d'importation, comme c'est le cas au Japon, à Taiwan et en Corée.

#### 4.2 Baselines

p. 2-3 :

*“The baseline and controls for general surveillance will rely on the historical knowledge and experience with non-GM maize as comparable reference where necessary.”*

Le HCB demande plus de précision sur ces lignes de base et références utilisables pour la surveillance générale.

#### 4.3 Time-period

*“General surveillance of DAS-40278-9 maize will be undertaken for the duration of the authorisation period for DAS-40278-9 maize for import and processing.”*

Le HCB demande que la mise en œuvre de la surveillance générale soit prolongée au-delà de la durée de l'autorisation d'importation.

## 3. Bibliographie

Brunet, Y., Dupont, S., Delage, S., Garrigou, D., Guyon, D., Tulet, P., Pinty, J.P., Lac, C., Escobar, J., and Foueillassar, X. (2011). Long-distance pollen flow in large fragmented landscapes. In GM and non-GM supply chains: coexistence and traceability, Y. Bertheau, ed. (Oxford, UK, Wiley-Blackwell), p. In press.

Dyer, G.A., Serratos-Hernandez, J.A., Perales, H.R., Gepts, P., Pineyro-Nelson, A., Chavez, A., Salinas-Arreortua, N., Yunez-Naude, A., Taylor, J.E., and Alvarez-Buylla, E.R. (2009). Dispersal of transgenes through maize seed systems in Mexico. PLoS One 4, 9.

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 (2006). Guidance document of the Scientific Panel on Genetically Modified Organisms for the Risk Assessment of Genetically Modified Plants and Derived Food and Feed. The EFSA Journal 99, 1-100.

EFSA (2008). Safety and nutritional assessment of GM plants and derived food and feed: The role of animal feeding trials. Food Chem Toxicol 46, S2-S70.

EFSA (2010). Scientific opinion on Statistical considerations for the safety evaluation of GMOs, on request of EFSA, question n° EFSA-Q-2006-080. The EFSA Journal 8(1):1250, pp. 59.

EFSA (2011). Scientific Opinion on Guidance for risk assessment of food and feed from genetically modified plants. The EFSA Journal 9 (5): 2150, pp. 37.

Kim, C.G., Yi, H., Park, S., Yeon, J.E., Kim, D.Y., Kim, D.I., Lee, K.H., Lee, T.C., Paek, I.S., Yoon, W.K., *et al.* (2006). Monitoring the occurrence of genetically modified soybean and maize around cultivated fields and at a grain receiving port in Korea. J Plant Biol 49, 218-223.

Lee, B., Kim, C.G., Park, J.Y., Park, K.W., Kim, H.J., Yi, H., Jeong, S.C., Yoon, W.K., and Kim, H.M. (2009). Monitoring the occurrence of genetically modified soybean and maize in cultivated fields and along the transportation routes of the Incheon Port in South Korea. Food Control 20, 250-254.

Palau-delmas, M., Penas, G., Mele, E., Serra, J., Salvia, J., Pla, M., Nadal, A., and Messeguer, J. (2009). Effect of volunteers on maize gene flow. Transgenic Res 18, 583-594.

## Annexe 1 : Saisine



### MINISTÈRE DE L'AGRICULTURE, DE L'ALIMENTATION, DE LA PÊCHE, DE LA RURALITÉ ET DE L'AMÉNAGEMENT DU TERRITOIRE

Direction générale de  
l'alimentation

Service de la prévention  
des risques sanitaires de  
la 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 BRECHIGNAC  
Présidente du Haut conseil des  
biotechnologies  
à l'attention de Monsieur Hamid Ouahioune  
3 place de Fontenoy  
75007 PARIS

Paris, le 23 MARS 2011

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

**Références :** 110317-saisine HCB- dossier 2010-89

**Affaire suivie par :** Anne Grevet  
tél. : 01 49 55 58 25 fax : 01 49 55 59 49  
courriel : anne.grevet@agriculture.gouv.fr

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-NL-2010-89**, concernant la mise sur le marché du maïs génétiquement modifié DAS-40278-9 pour l'importation, la transformation, l'alimentation humaine et animale.

Les États membres peuvent transmettre leurs commentaires à l'AESA jusqu'au 11 juin 2011.

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 7 juin 2011**.

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

L'Ingénieur en chef des Ponts,  
des Eaux et des Forêts  
Spécialiste pour  
de la Qualité et de la Protection des Végétaux  
**Robert TESSIER**

## **Annexe 2 : 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.

Participant à l'élaboration de l'avis de l'AESA en tant que membre du panel OGM 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 sa réponse à la consultation.

## **Annexe 3 : Commentaires traduits en anglais à destination de l'AESA**

Cette annexe est une compilation des commentaires du HCB sur le dossier EFSA-GMO-NL-2010-89 traduits en anglais à destination de l'AESA, prêts à être postés en ligne de manière indépendante par section dans les formulaires du site de l'AESA.

### **A3.1. General comments**

1. As a whole, EFSA-GMO-NL-2010-89 notification for the import, processing, food and feed use of DAS-40278-9 maize in Europe only refers to import destinations in the European Union regions with temperate climate. The notifier should systematically consider, in his risk assessment analysis as well as in his monitoring plans, that the European Union also includes territories in tropical zones that are suitable for the cultivation and survival – hence the dissemination – of maize. It is the case for some of the French overseas territories like the French Antilles (French West Indies), French Guiana or Réunion Island.
2. Comparison tests only are performed to determine whether the differences observed are statistically significant. Neither power analysis nor equivalence testing is proposed. The EFSA guidelines that stated these principles for compositional analysis (EFSA, 2010) are incorrectly implemented. The conclusions on substantial equivalence of DAS-40278-9 to its non-GM comparators are not justified.
3. The notion of biological meaningfulness is used many times without definition, in particular in compositional and agronomic analyses of DAS-40278-9 maize. Could the notifier clarify and justify the decision rule he follows to conclude that the differences observed between DAS-40278-9 and its non-GM comparator are not biologically meaningful?
4. Genetic and pedigree information on DAS-40278-9 comparators is missing from the notification. The notifier only mentions “non-GM control maize with comparable genetic background and six conventional maize hybrids, purchased from commercial sources”.
5. A 90-day toxicity study should be conducted.

EFSA (2010). Scientific opinion on Statistical considerations for the safety evaluation of GMOs, on request of EFSA, question n° EFSA-Q-2006-080. The EFSA Journal *8(1):1250*, pp. 59.

### **A3.2. Comments per section**

#### B. INFORMATION RELATING TO THE RECIPIENT OR (WHERE APPROPRIATE) PARENTAL PLANTS

##### 2. (b) Sexual compatibility with other cultivated or wild plant species

The Scientific committee of the High Council for biotechnologies acknowledges that no species cross-compatible with maize exists in “continental” Europe. However, the notification should consider the potential existence of species able to hybridize with maize in some EU overseas territories suitable for maize cultivation and survival.

##### 3. Survivability (b) specific factors if any affecting survivability

p. 6:

*“Moreover, the minimum temperature for germination of 8 to 10 °C will restrict its survival and reproduction capabilities mainly to the Southern European geographical zones.”*



Although the conditions for maize survival specified here by the notifier match the environmental conditions of the tropical zone, the notifier never considers the possibility that maize may survive in some EU overseas territories located in this zone.

#### 5. Geographical distribution and cultivation of the plant, including the distribution in Europe of the compatible species

p. 7:

*“The majority of maize is produced between latitudes 30 and 55 degrees, with relatively little grown at latitudes higher than 47 degrees anywhere in the world.”*

The fact that the majority of maize is produced between those latitudes does not imply that maize cultivation is impossible at lower latitudes. The notifier should take into account the fact that the conditions for maize cultivation and survival are fulfilled in some EU overseas territories located in the tropical zone.

p. 7:

*“There are no wild plant species sexually compatible with maize in Europe.”*

The Scientific committee of the High Council for biotechnologies acknowledges that no species cross-compatible with maize exist in “continental” Europe. However, the notification should consider the potential existence of species able to hybridize with maize in some EU overseas territories suitable for maize cultivation and survival.

#### D. INFORMATION RELATING TO THE GM PLANT

##### 2. Information on the sequences actually inserted or deleted

p. 41:

*“ii) the full-length, single copy pDAS1740 insert of 4816 bp”*

Claiming a full-length, single copy pDAS1740 insert of 4816 bp, is confusing given that the full-length insert was described earlier as being 6236 bp long.

Although complementary elements, provided in a confidential annex, enable to infer the nature of the deletions that took place in the process of the transformation and to calculate the size of the different deletion products, the High Council for biotechnologies asks the notifier for more precision on the composition of this 4816 bp DNA sequence in the technical dossier of the notification.

p. 42:

*“The PCR detection methods to confirm the molecular identity of DAS-40278-9 maize along with complementary information and samples of DAS-40278-9 maize and non-GM maize have been provided to the JRC-IHCP (Joint Research Centre-Institute of Health and Consumer Protection).”*

DAS-40278-9 maize detection methods should be provided in this notification dossier, and should be validated by the EURL-GMFF (European Union Reference Laboratory for GM Food and Feed).

## 7. Information on any toxic, allergenic or other harmful effects on human or animal health arising from the GM food/feed

### 7.1 Comparative assessment

p. 50:

*“The comparator chosen for the safety evaluation of DAS-40278-9 maize consisted of non-GM control maize with comparable genetic background, in addition, six conventional maize hybrids, purchased from commercial sources, were included as reference substances.”*

The High Council for biotechnologies asks the notifier for more precision on the genetic nature and pedigree of the DAS-40278-9 comparators (the non-GM control maize with comparable genetic background, and the six conventional maize hybrids, purchased from commercial sources). Information on the pedigree of both the DAS-40278-9 maize and its comparators is important to be able to appreciate their genetic relatedness. This comment is all the more important that these comparators are used in all the comparative analyses of the dossier.

p. 50:

*“Evaluation of the nutrient composition data of DAS-40278-9 maize confirms that it is substantially equivalent to the non-GM control maize as well as to commercial maize.”*

The comparison tests performed by the notifier only enable to determine whether the differences observed are statistically significant. A power analysis is required to conclude on the absence of biologically meaningful differences, and equivalence testing should be performed to conclude on substantial equivalence.

### 7.2 Production of material for comparative assessment

(b) Statistical models used for analysis, confidence intervals

p. 53:

*“Given that we are in a transition phase from EFSA’s 2006 guidelines to the new ones – not as yet adopted, we are following the recommendations of the EFSA 2006 guidelines.”*

This sentence is questionable at two levels:

1. EFSA’s guidelines relative to statistical considerations for compositional analyses of GMOs have been recently updated and effectively adopted on 2 December 2009 (EFSA, 2010). As any recommendation from EFSA, these guidelines should be respected by notifiers upon publication, even if they will become officially binding only after their transcription by the European Commission into a legislative document. The status of EFSA’s 2006 guidelines was not different from that of these EFSA’s 2010 guidelines relative to statistical analysis at the time of the constitution of this dossier. Now, the notifier may allude to EFSA’s full recommendations for risk assessment of food and feed from GM plants. An updated version of these recommendations has just been adopted on 14 April 2011 (EFSA, 2011). They include, among other chapters, the guidelines on statistical analysis mentioned above (EFSA, 2010).
2. Whatever EFSA’s recommendations, and whatever the schedule for their transcription in a binding document by the European Commission, the notifier should implement good statistical practices. These practices include the implementation of power analysis when necessary, and equivalence testing to conclude on equivalence.

EFSA (2010). Scientific opinion on Statistical considerations for the safety evaluation of GMOs, on request of EFSA, question n° EFSA-Q-2006-080. The EFSA Journal 8(1):1250, pp. 59.

EFSA (2011). Scientific Opinion on Guidance for risk assessment of food and feed from genetically modified plants. The EFSA Journal 9 (5): 2150, pp. 37.

p. 54:

*“An alternative with much greater power is to adjust p-values to control the probability that each declared difference is significant. This can be accomplished using False Discovery Rate (FDR) control procedures. “*

An FDR (False Discovery Rate) procedure can be implemented to take into account the multiplicity of statistical tests. This procedure enables to control the number of false positives. It is a useful statistical tool, but its interest is limited here: it provides no information on the size or on the biological relevance of observed effects; it gives no information on false negatives. The notifier should perform power analyses to evaluate the probability of false negatives.

p. 54:

*“For analytes where more than 50% of the samples were found to be below the limit of quantitation (<LOQ), statistical analyses were not conducted due to the bias inherent in such calculations.”*

This statement is surprising for HCB. Statistical procedures exist that enable to take into account BLQ (Below the Limit of Quantification) data without introducing any bias, be it by analytical methods or by simulation methods.

### 7.3 Selection of material and compounds for analysis

p. 86:

*“A limited number of significant differences between unsprayed DAS-40278-9 maize, DAS-40278-9 maize + quizalofop, DAS-40278-9 maize + 2,4-D or DAS-40278-9 maize + both maize and the control were observed, but the differences were not biologically meaningful because the results were within ranges found for commercial maize.”*

This section, partly summarized in this sentence, calls for several comments from the High Council for biotechnologies:

1. The use of the notion of “biological meaningfulness” is confusing in the dossier. Could the notifier clarify what he means by “biologically meaningful”, and what decision rule he follows to conclude on biological meaningfulness?
2. Concluding that a difference is not biologically meaningful on the grounds that the measured value for DAS-40278-9 stays within ranges found for commercial maize in the literature is not acceptable considering the range of these intervals. For example, the calcium content of maize grains varies from 1.27 to 100 mg/100 g dry weight in the scientific literature (Table 12 p. 60).
3. Focussing on the example of calcium, statistically significant differences of around 17% were observed between DAS-40278-9 and its non-GM comparator for calcium content (Table 12 p. 60 and text p. 59). What is the use for such a comparative analysis if a significant difference of 17% is considered not biologically meaningful on the grounds that the values remain within the range found in the literature? The notifier’s conclusions only consider the range of variations found in the literature.
4. The meaning of a parameter-per-parameter comparison is limited. HCB recommends a multidimensional analysis, taking into account the size of all effects, to look for a set of differences that may constitute a relevant body of evidence to contribute to a conclusion on biological meaningfulness.

p. 86:

*“Composition results do not indicate any biologically-meaningful treatment-related compositional differences among unsprayed DAS-40278-9 maize, DAS-40278-9 maize + quizalofop, DAS-40278-9 maize + 2,4-D or DAS-40278-9 maize + both maize and the control maize line.”*

What is the basis for this conclusion? The notion of “biologically meaningful difference” has not been defined.

p. 86:

*“In conclusion, unsprayed DAS-40278-9 maize, DAS-40278-9 maize + quizalofop, DAS-40278-9 maize + 2,4-D, and DAS-40278-9 maize + both maize composition results confirm equivalence of DAS-40278-9 maize to conventional maize lines.”*

The comparison tests presented in the notification do not permit to conclude on compositional equivalence. Any conclusion about compositional equivalence should be based on equivalence tests.

#### 7.4 Agronomic traits

p. 86:

*“In conclusion, no biologically meaningful differences were observed from analysis of the agronomic data collected from control and DAS-40278-9 maize.”*

Here again, the notifier only performs comparison tests enabling to determine whether the differences observed are statistically significant. The notion of biologically meaningful difference is not defined, and no power analysis is carried out.

#### 7.5 Product Specification

p. 89:

*“As discussed in Point A.5., DAS-40278-9 maize and all food, feed and processed products derived from DAS-40278-9 maize are substantially equivalent to commercial maize and all food, feed and processed products derived from commercial maize. Therefore, the specification of DAS-40278-9 maize and derived food, feed and processed products are the same as that of commercial maize.”*

The High Council for biotechnologies considers that the notifier’s conclusions on the substantial equivalence of DAS-40278-9 maize to commercial maize are unacceptable (see section D.7.1 and D.7.3). Consequently, HCB cannot accept that these conclusions be used here for product specification.

*“The IRMM will develop certified reference materials for DAS-40278-9 maize.”*

HCB notes that certified reference materials are not yet available. This dossier is incomplete without this material, which should be developed and made available to allow detection methods testing.

#### 7.8 Toxicology

##### 7.8.1. Safety assessment of newly expressed proteins

p. 112:

##### Overall Conclusions

*“A thorough evaluation of the safety of the AAD-1 protein establishes that it is highly unlikely that this protein would cause any toxic effects on human or animal health.”*

AAD-1 toxicity studies show no significant differences between groups of mice fed a diet containing the AAD-1 protein and control groups. However, given the small size of these groups (5 males, 5 females), a power analysis should be done so that this conclusion may be validated.

### 7.8.2. Testing of new constituents other than proteins

p. 112:

*“Detailed compositional analyses of DAS-40278-9 maize demonstrated that the composition DAS-40278-9 maize is equivalent to that of non-GM control maize with comparable genetic background and commercial lines. Consequently, no testing of any other constituent other than the introduced protein is necessary.”*

The High Council for biotechnologies considers that the notifier's conclusion on the compositional equivalence of DAS-40278-9 maize to its non-GM comparator and commercial maize lines is unacceptable (see section D.7.1 and D.7.3). Consequently, HCB cannot accept that this conclusion be used here to infer that no testing of any other constituent other than the introduced protein is necessary.

### 7.8.3. Information on natural food and feed constituents

p. 112:

*“Detailed compositional analyses of DAS-40278-9 maize demonstrated that the composition DAS-40278-9 maize grain is equivalent to that of non-GM control maize with comparable genetic background and commercial lines. Hence, no other particular natural food and feed constituents of DAS-40278-9 maize require additional information.”*

HCB considers that the notifier's conclusion on the compositional equivalence of DAS-40278-9 maize to its non-GM comparator and commercial maize lines is unacceptable (see section D.7.1 and D.7.3). Consequently, HCB cannot accept that this conclusion be used here to infer that no other particular natural food and feed constituents of DAS-40278-9 maize require additional information.

### 7.8.4. Testing of the whole GM food/feed:

p. 113:

*“In conclusion, these data support that DAS-40278-9 maize is nutritionally equivalent to, and as safe as, non-GM commercial maize.”*

Only equivalence testing could enable to conclude on nutritional equivalence of DAS-40278-9 maize to its non-GM comparator.

In addition, given that compositional equivalence was not established for HCB (see section D.7.1 and D.7.3), HCB considers that a 90-day toxicity study in rodents should be performed by the notifier and included in the dossier (EFSA, 2008, 2011).

EFSA (2008). Safety and nutritional assessment of GM plants and derived food and feed: The role of animal feeding trials. *Food Chem Toxicol* 46, S2-S70.

EFSA (2011). Scientific Opinion on Guidance for risk assessment of food and feed from genetically modified plants. *The EFSA Journal* 9 (5): 2150, pp. 37.

## 7.10 Nutritional assessment of GM food/feed

The statistical analyses implemented by the notifier do not permit to conclude on nutritional equivalence.

## 7.11 Post-market monitoring of GM food/feed

p. 119:

*“Therefore, post-market monitoring of GM food/feed products containing, consisting of or derived from DAS-40278-9 maize is not necessary.”*

The High Council for biotechnologies understands that no case-specific monitoring of GM food/feed products containing, consisting of or derived from DAS-40278-9 maize was planned on the grounds that no risks to human and animal health and the environment have been identified in the context of the uses described in EFSA-GMO-NL-2010-89 notification. The notifier should nevertheless clarify here that a general surveillance will be put in place. In this context, HCB asks the notifier to establish contact with the national competent authorities responsible for environmental monitoring, and for human and animal health monitoring in each Member State.

## 9. Potential changes in the interactions of the GM plant with the biotic environment resulting from the genetic modification

### 9.1 Persistence and invasiveness

p. 121:

*“Based on centuries of experience with conventional, domesticated maize in Europe, there is no potential for maize to be invasive of natural habitats or persist in the agricultural environment without the aid of human intervention.”*

*“This application is limited to import of DAS-40278-9 grain into the EU (as defined in section A.4). As such, exposure to the environment will be rare, occurring only through incidental release during shipment and handling. The conditions where incidental release will occur are not conducive to establishment of maize.”*

The High Council for biotechnologies would like the notifier to take into account the following points in his analysis:

1. The European Union includes overseas territories with tropical climate suitable for cultivation and survival of maize. A study on persistence and invasiveness of maize should therefore be carried out under these particular conditions, which are likely to be more favourable for the formation and survival of maize plants than EU regions of temperate climate;
2. Maize volunteers have been observed in the fields nearly systematically the year following a maize crop (Palaudemas et al., 2009). Although the conditions of maize plant formation will probably be affected by the competition with other plants outside of the fields, this observation supports the fact that climatic conditions in Spain are favourable for maize volunteers;
3. Maize plants have been recorded around import ports in Korea (Kim et al., 2006; Lee et al., 2009);
4. The important role of seed loss in maize gene flow has been reported in Mexico (Dyer et al., 2009).

Dyer, G.A., Serratos-Hernandez, J.A., Perales, H.R., Gepts, P., Pineyro-Nelson, A., Chavez, A., Salinas-Arreortua, N., Yunez-Naude, A., Taylor, J.E., and Alvarez-Buylla, E.R. (2009). Dispersal of transgenes through maize seed systems in Mexico. *PLoS One* 4, 9.

Kim, C.G., Yi, H., Park, S., Yeon, J.E., Kim, D.Y., Kim, D.I., Lee, K.H., Lee, T.C., Paek, I.S., Yoon, W.K., et al. (2006). Monitoring the occurrence of genetically modified soybean and maize around cultivated fields and at a grain receiving port in Korea. *J Plant Biol* 49, 218-223.

Lee, B., Kim, C.G., Park, J.Y., Park, K.W., Kim, H.J., Yi, H., Jeong, S.C., Yoon, W.K., and Kim, H.M. (2009). Monitoring the occurrence of genetically modified soybean and maize in cultivated fields and along the transportation routes of the Incheon Port in South Korea. *Food Control* 20, 250-254.

Palaudemas, M., Penas, G., Mele, E., Serra, J., Salvia, J., Pla, M., Nadal, A., and Messeguer, J. (2009). Effect of volunteers on maize gene flow. *Transgenic Res* 18, 583-594.

### 9.3 Potential for gene transfer

p. 125:

*“DAS-40278-9, like all other maize, is not sexually compatible with any indigenous or introduced wild plant species present in Europe. Therefore, the potential for genetic transfer and exchange with other plants is limited to cross-pollination to cultivated maize plants.”*

As mentioned in section B.2, the Scientific committee of the High Council for biotechnologies acknowledges that no species cross-compatible with maize exists in “continental” Europe. However, the notification should consider the potential existence of species able to hybridize with maize in some EU overseas territories suitable for maize cultivation and survival.

p. 125:

*“Maize pollen of a specific hybrid cultivar can be carried over short distances by the wind and could fertilise other cultivars.”* as well as the two last paragraphs of the page, about maize pollen mobility.

HCB stresses that effective maize pollen dispersal was observed up to 200 metres from the source plants (European project SIGMEA, 2004-2007), and at long distances above two kilometres by transport in the atmosphere thanks to wind and ascending air streams (Brunet et al., 2011).

Brunet, Y., Dupont, S., Delage, S., Garrigou, D., Guyon, D., Tulet, P., Pinty, J.P., Lac, C., Escobar, J., and Foueillassar, X. (2011). Long-distance pollen flow in large fragmented landscapes. In GM and non-GM supply chains: coexistence and traceability, Y. Bertheau, ed. (Oxford, UK, Wiley-Blackwell), p. In press.

p. 125:

*“The conditions where incidental release will occur are not conducive to establishment of maize.”*

See HCB comments on section D.9.1 concerning issues to consider relative to maize establishment.

## 11. Environmental Monitoring Plan

### 11.4 General surveillance for unanticipated adverse effects

As for environmental risk assessment, monitoring plans should take into account the tropical conditions suitable to cultivation and survival of maize found in some overseas territories of the European Union.

#### *Annex I*

#### *4 General surveillance for unanticipated adverse effects*

##### *4.1 Approach*

p. 2:

*“Exposure to the environment will be limited to unintended release of DAS-40278-9 maize, which could occur for example via substantial losses during loading/unloading of the viable commodity including DAS-40278-9 maize destined for processing into animal feed or human food products. However, such exposure is highly unlikely to give rise to an adverse effect and can be easily controlled by clean up measures and the application of current practices used for the control of any adventitious maize plants, such as manual or mechanical removal and the application of herbicides (with the exception of 2,4-D and certain aryloxyphenoxypropionates (AOPPs) herbicides).”*

Whatever the extent of foreseeable seed losses along import routes, they could lead to the formation of maize plants that could persist due to their selective advantage under conditions of treatment with 2,4-D or with certain aryloxyphenoxypropionates (AOPPs) herbicides. To facilitate the coexistence of GM and non-GM crops, and to mitigate the consequences of uncontrolled seed losses, it would be appropriate to carry out regular analyses, for example every two years, around import ports and along import routes, as in Japan, Taiwan and Korea.

#### 4.2 Baselines

p. 2-3:

*“The baseline and controls for general surveillance will rely on the historical knowledge and experience with non-GM maize as comparable reference where necessary.”*

HCB asks for more precision on these baselines and references that may be used for general surveillance.

#### 4.3 Time-period

*“General surveillance of DAS-40278-9 maize will be undertaken for the duration of the authorisation period for DAS-40278-9 maize for import and processing.”*

HCB asks for an extension of the duration of general surveillance beyond the authorisation period for import and processing.