

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 16 mars 2020

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

**relatif à une évaluation de données complémentaires relatives au soja génétiquement modifié A5547-127 (dossier n° EFSA-GMO-NL-2008-52)**

---

*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 20 septembre 2019 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 une évaluation de données complémentaires relatives au soja génétiquement modifié A5547-127 (dossier n° EFSA-GMO-NL-2008-52).

### **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-2008-52 de demande d'autorisation de mise sur le marché du soja génétiquement modifié A5547-127 développé pour être tolérant au glufosinate-ammonium, pour l'importation et l'utilisation en alimentation humaine et animale de graines et de produits dérivés de cet OGM a été évalué par l'Agence française de sécurité des aliments<sup>1</sup> (Afssa) à la demande de la DGCCRF en 2008 (saisine 2008-SA-0231)<sup>2</sup>. Dans son avis du 15 octobre

---

<sup>1</sup> Depuis le 1<sup>er</sup> juillet 2010, l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) et l'Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail (Afsset) ont fusionné pour devenir l'Agence nationale chargée de la sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses)

<sup>2</sup> Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) du 15 octobre 2008 relatif à la demande d'autorisation de mise sur le marché d'un soja génétiquement modifié A5547-127, tolérant au glufosinate-ammonium,

2008, l'Afssa indiquait qu'une étude de toxicité subchronique pendant 90 jours chez le rat nourri avec un produit issu du soja A5547-127 traité et non traité par le glufosinate-ammonium serait nécessaire pour compléter l'évaluation toxicologique du soja A5547-127 et qu'en son absence, l'Afssa ne pouvait pas se prononcer sur la sécurité sanitaire des sojas portant l'événement de transformation A5547-127.

En 2017, l'Anses a procédé à l'expertise de certaines données complémentaires concernant le soja A5547-127 (dossier n° EFSA-GMO-NL-2008-52) et d'une étude de toxicité subchronique pendant 90 jours conduite avec des tourteaux toastés de soja A5547-127 présente dans le dossier sur le soja à événements empilés MON87708 x MON89788 x A5547-127 (dossier n° EFSA-GMO-NL-2016-135). Dans son avis du 7 juillet 2017, l'Anses adoptait les conclusions du GT « Biotechnologie » qui étaient : « *Les données complémentaires fournies par le pétitionnaire ne sont pas de nature à modifier les conclusions de l'avis de l'Afssa du 15 octobre 2008 (Afssa, 2008) concernant la caractérisation moléculaire du soja A5547-127, qui n'est pas évocatrice d'un risque lié à l'utilisation de ce soja en alimentation animale ou humaine. En revanche, l'étude de toxicité sub-chronique de 90 jours fournie à l'occasion du dépôt du dossier n° EFSA-GMO-NL-2016-135 ne permet pas de lever la réserve exprimée à ce sujet dans l'avis initial de l'Afssa (Afssa, 2008).*

*Dans ces conditions, le GT « Biotechnologie » ne peut pas se prononcer sur la sécurité sanitaire du soja A5547-127. »*

Depuis ce deuxième avis de l'Anses, l'EFSA a publié le 5 juillet 2019 son avis relatif au soja génétiquement modifié MON87708 x MON89788 x A5547-127 (dossier n° EFSA-GMO-NL-2016-135) révélant l'existence d'une deuxième étude de toxicité subchronique pendant 90 jours réalisée avec des tourteaux toastés de soja A5547-127. La DGCCRF sollicite donc à nouveau l'Anses pour savoir si cette deuxième étude est de nature à lever les réserves exprimées dans l'avis relatif au soja A5547-127 (Anses, 2017), dans la perspective de l'examen de plantes génétiquement modifiées contenant des événements empilés dont l'événement A5547-127 et de la future instruction du dossier de renouvellement de l'autorisation du soja A5547-127.

Le soja A5547-127 a été génétiquement modifié afin d'introduire dans son génome la cassette d'expression du gène *pat*. Ce gène code la protéine PAT, qui confère à la plante la tolérance au glufosinate-ammonium. Si ce soja venait à être importé, il devrait satisfaire à la réglementation européenne relative aux limites maximales de résidus de produits phytopharmaceutiques.

## 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 16 janvier et 18 février 2020 sur la base de rapports initiaux rédigés par deux 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](http://www.anses.fr)).

### **3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU GT**

Cette nouvelle expertise porte uniquement sur la deuxième étude de toxicité orale subchronique pendant 90 jours chez le rat avec le soja A5547-127, présente dans le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché du soja MON87708 x MON89788 x A5547-127 (dossier n° EFSA-GMO-NL-2016-135). Toutefois, le résumé de la première étude réalisée en 2009 et évaluée en 2017 par l'Anses (Anses, 2017) ouvre cette analyse.

Les deux études de toxicité orale subchronique réalisées avec le soja A5547-127 étant présentées dans le cadre du dossier du soja MON87708 x MON89788 x A5547-127 (dossier n° EFSA-GMO-NL-2016-135) déposé en 2016, le Règlement d'exécution (UE) n° 503/2013 s'applique, de même que les recommandations de l'Anses (2011), du Comité scientifique de l'EFSA (2011) et de l'EFSA (2014). Ces études ont été réalisées selon un protocole s'appuyant sur la ligne directrice OCDE 408 (1998) et selon les Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL).

La première étude de toxicité orale subchronique conduite en 2009 n'a pas été jugée recevable par le GT « Biotechnologie » dans l'avis Anses du 7 juillet 2017 pour différents motifs dont :

- L'origine des graines de soja utilisées pour préparer les tourteaux incorporés dans les régimes alimentaires n'étant pas précisée, il n'était pas possible de savoir si le soja A5547-127 utilisé avait été traité ou non avec l'herbicide d'intérêt,
- La dose maximale testée de 15 % de tourteau de soja toasté était trop faible par rapport à la dose maximale préconisée par l'EFSA (2014),
- le nombre d'animaux par groupe était insuffisant (10 animaux/sexe/groupe) pour répondre aux recommandations de l'Anses (2011) et de l'EFSA (2010),
- les analyses statistiques ne réalisaient pas de calcul de puissance.

La deuxième étude de toxicité orale subchronique chez le rat réalisée avec le soja A5547-127 a été conduite en 2017. Les données brutes sous format électronique et le programme de calcul sont fournis. Les données historiques fournies sont celles du centre investigateur.

Trois groupes de 16 rats mâles et 16 rats femelles, lignée Sprague-Dawley [CrI :CD (SD)], ont été nourris avec des régimes alimentaires contenant 30 % de tourteau de soja toasté et délipidé :

- de la variété témoin A5547 non génétiquement modifiée ;
- de la variété génétiquement modifiée A5547-127 ;
- d'une variété commerciale non génétiquement modifiée (Thorne).

Le soja A5547-127 utilisé dans cette étude a été traité avec l'herbicide d'intérêt, le glufosinate-ammonium. Les analyses réalisées sur les aliments distribués aux différents groupes d'animaux montrent qu'ils sont équivalents sur le plan nutritionnel et en termes de teneurs en contaminants. La dose de 30 % (p/p) correspond bien à une dose maximale à tester selon l'EFSA (2014). En revanche, seule cette dose maximale a été mise en œuvre dans l'étude au lieu de deux doses selon le Règlement d'exécution (UE) n° 503/2013 en vigueur pour cette étude. Une deuxième dose d'incorporation de tourteau toasté, dose intermédiaire et supérieure à l'apport attendu chez l'Homme ou l'animal cible, est nécessaire pour évaluer la sécurité du soja. Les régimes alimentaires tests de la première étude de toxicité subchronique conduite en 2009 contenaient 5 % et 15 % de tourteau de soja toasté A5547-127.

Des variations de paramètres hépatiques sont observées chez quelques individus du groupe test (régime alimentaire contenant du tourteau de soja A5547-127) en comparaison des individus du groupe témoin. La teneur en triglycérides est augmentée chez deux rats mâles. Chez deux femelles est observée une augmentation marquée de la concentration en aspartate aminotransférase (ASAT) (multiplication par un facteur 6 et 4 par rapport au groupe témoin). Elle est accompagnée pour une femelle, d'une augmentation de la concentration en alanine aminotransférase (ALAT) et de lésions de vacuolisation hépatocellulaire modérée. Ces variations conduisent à suspecter des effets hépatotoxiques chez ces animaux.

Le GT « Biotechnologie » considère que le calcul de puissance proposé par le pétitionnaire n'est pas valide. En effet, ce calcul n'est effectué que pour neuf paramètres et les tailles d'effets choisies par le pétitionnaire sans qu'il les justifie (par exemple 200 % pour le cholestérol, 100 % pour la phosphatase alcaline ou 50 % pour la créatinine) 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 %.

### **Conclusions du Groupe de travail « Biotechnologie »**

Le GT « Biotechnologie » considère qu'une étude de toxicité subchronique pendant 90 jours chez le rat mettant en œuvre deux doses d'incorporation de tourteaux de soja est nécessaire pour renseigner la sécurité du soja A5547-127. Une analyse plus complète des fonctions hépatiques permettrait de confirmer ou infirmer le potentiel hépatotoxique de ce soja. Le GT « Biotechnologie » ne juge pas satisfaisant le calcul de puissance statistique.

Les résultats de la deuxième étude de toxicité subchronique pendant 90 jours chez le rat ne permettent donc pas de lever la réserve exprimée à ce sujet dans l'avis initial de l'Afssa (Afssa, 2008).

Le GT « Biotechnologie » ne peut pas se prononcer sur la sécurité sanitaire du soja A5547-127.

## **4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE**

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail endosse les conclusions du GT « Biotechnologie » et maintient son avis défavorable. Cet avis défavorable est fondé sur l'absence d'une étude de toxicité subchronique pendant 90 jours chez le rat répondant pleinement aux exigences du Règlement d'exécution (UE) n° 503/2013.

Dr Roger Genet

### **MOTS-CLES**

OGM, soja A5547-127, tolérance au glufosinate-ammonium, PAT

GMO, A5547-127 soybean, glufosinate-ammonium tolerance, PAT

## **BIBLIOGRAPHIE**

Afssa. 2008. Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) du 15 octobre 2008 relatif à la demande d'autorisation de mise sur le marché d'un soja génétiquement modifié A5547-127, tolérant au glufosinate-ammonium, pour l'importation et l'utilisation en alimentation humaine et animale de graines et de produits dérivés, au titre du règlement (CE) n° 1829/2003 (dossier n°EFSA-NL-2008-52). Saisine n° 2008-SA-0231.

Anses. 2011. Recommandations pour la mise en œuvre de l'analyse statistique des données issues des études de toxicité sub-chronique de 90 jours chez le rat dans le cadre des demandes d'autorisation de mise sur le marché d'OGM. Avis de l'ANSES, rapport d'expertise collective, 95 pages.

Anses. 2017. Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail du 7 juillet 2017 relatif à l'évaluation de certaines données complémentaires relatives au soja génétiquement modifié A5547-127 (dossier n° EFSA-GMO-NL-2008-52). Saisine 2017-SA-0056

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. 2010. "Statistical considerations for the safety evaluation of GMOs. The *EFSA Journal* 2010; 8(1): 1250.

EFSA GMO Panel. 2011. "Guidance for risk assessment of food and feed from genetically modified plants." *EFSA Journal* 9(5): 2150, 37 pp.

EFSA. 2014. "Explanatory statement for the applicability of the Guidance of the EFSA Scientific Committee on conducting repeated-dose 90-day oral toxicity study in rodents on whole food/feed for GMO risk assessment." *EFSA Journal* 12 (10): 3871, 25 pp.

EFSA Scientific Committee. 2011. "Guidance on conducting repeated-dose 90-day oral toxicity study in rodents on whole food/feed." *EFSA Journal* 9 (12): 2438, 21 pp.

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.

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.

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