

Direction de l'évaluation des risques

Groupe de travail « Biotechnologie »

Procès-verbal de la réunion du 17 janvier 2019

Considérant le décret n° 2012-745 du 9 mai 2012 relatif à la déclaration publique d'intérêts et à la transparence en matière de santé publique et de sécurité sanitaire, ce procès-verbal retranscrit de manière synthétique les débats d'un collectif d'experts qui conduisent à l'adoption de conclusions. Ces conclusions fondent un avis de l'Anses sur une question de santé publique et de sécurité sanitaire, préalablement à une décision administrative.

Les avis de l'Anses sont publiés sur son site internet (www.anses.fr).

Etaient présents :

- Membres du groupe de travail pérenne
Mmes BAEZA, CLAUW, HYMERY, KANNY, PIQUET, SEGURENS, TAILLANDIER, TEYSSIER, VERNIS
MM. ALLEMAN, CACHON, CONSTANCIAS, FERRARI, GAUTIER, GUILLOU, JACQUES, KLONJKOWSKI, LALOE, LESSIRE, ROUGE, SERVIEN, VANDERSCHUREN
- Coordination scientifique de l'Anses

Etait excusé, parmi les membres du collectif d'experts :

M. FILLAUDEAU

Présidence

M. GUILLOU assure la présidence de la séance pour la journée.

1. ORDRE DU JOUR

Les expertises ayant fait l'objet d'une finalisation et d'une adoption des conclusions sont les suivantes :

1. Demande d'avis relatif à l'évaluation de certaines données complémentaires relatives au maïs génétiquement modifié MON87411 (dossier n° EFSA-GMO-NL-2015-124, saisine 2018-SA-0141),
2. Demande d'avis relatif à une demande d'autorisation d'emploi d'une bêta-galactosidase issue d'une souche d'*Aspergillus oryzae* non génétiquement modifiée pour la production de galacto-oligosaccharides (saisine 2018-SA-0234).



2. GESTION DES RISQUES DE CONFLIT D'INTERETS

Le Président, après avoir vérifié en début de réunion que les experts n'ont pas de nouveaux liens d'intérêts à déclarer, précise que l'analyse des liens déclarés n'a pas mis en évidence de risque de conflit au regard des points de l'ordre du jour mentionné ci-dessus.

3. SYNTHESE DES DEBATS, DETAIL ET EXPLICATION DES VOTES, Y COMPRIS LES POSITIONS DIVERGENTES

3.1 DEMANDE D'AVIS RELATIF A L'EVALUATION DE CERTAINES DONNEES COMPLEMENTAIRES RELATIVES AU MAÏS GENETIQUEMENT MODIFIÉ MON87411 (DOSSIER N° EFSA-GMO-NL-2015-124)

Numéro de la saisine : 2018-SA-0141

Le Président vérifie que le quorum est atteint avec 22 experts présents sur 23 experts composant le GT, dont aucun membre ne présente de risque de conflit d'intérêt pour cette saisine.

L'Anses a été saisie le 8 juin 2018 par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) d'une demande d'avis relatif à l'évaluation de certaines données complémentaires relatives au maïs génétiquement modifié MON87411 (dossier n° EFSA-GMO-NL-2015-124).

Le maïs MON87411 a été génétiquement modifié afin d'introduire dans son génome :

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

Si ce maïs venait à être importé, il devrait satisfaire à la réglementation européenne relative aux limites maximales de résidus de produits phytopharmaceutiques.

Le dossier initialement déposé sur la demande d'autorisation de mise sur le marché du maïs génétiquement modifié MON87411 développé pour être résistant à certains insectes et tolérant au glyphosate a été évalué par l'Anses à la demande de la DGCCRF (saisine 2015-SA-0195) pendant la phase de consultation des Etats membres et a alors fait l'objet d'un avis défavorable en date du 10 novembre 2015¹. Ce dossier correspondait à une première demande d'autorisation de mise sur le marché pour l'importation et l'utilisation en alimentation humaine et animale de ce maïs et ne concernait pas sa mise en culture.

Dans la perspective du vote par les Etats membres sur ce dossier au Comité permanent des végétaux, des animaux, des denrées alimentaires et des aliments pour animaux (CPVADAAA), section OGM, la DGCCRF a saisi de nouveau l'Anses pour procéder à l'évaluation des nombreuses données complémentaires fournies depuis 2015 par le pétitionnaire suite aux demandes de l'Autorité européenne de sécurité des aliments/European Food Safety Authority (EFSA). L'Anses devait déterminer si ces données sont de nature à lever les réserves exprimées dans son premier avis.

¹ Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail du 10 novembre 2015 relatif à une demande d'autorisation de mise sur le marché, au titre du règlement (CE) n° 1829/2003 relatif aux denrées et aux aliments pour animaux génétiquement modifiés, du maïs génétiquement modifié MON87411, développé pour être résistant à certains insectes et tolérant au glyphosate, pour l'importation, la transformation ainsi que l'utilisation en alimentation humaine et animale de cet OGM (dossier n° EFSA-GMO-NL-2015-124) (Anses saisine 2015-SA-0195)



Cinq rapporteurs ont été nommés en octobre 2018 et l'expertise collective a été réalisée lors des séances du 6 novembre 2018, 7 décembre 2018 et 17 janvier 2019, sur la base des rapports initiaux rédigés par ceux-ci. L'évaluation du dossier a été conduite en se basant sur les documents guides du panel GMO de l'EFSA^{2et3} ainsi que sur les éléments complémentaires jugés nécessaires par les experts du GT « Biotechnologie ». Elle a porté sur la caractérisation moléculaire, l'évaluation comparative, la toxicologie, l'allergénicité, l'évaluation nutritionnelle et la caractérisation des risques du maïs MON87411.

Les discussions principales ont porté sur :

- Les potentiels effets cible et hors cible (« off-target effects ») de l'ARN double brin destiné à inhiber l'expression du gène *DvSnf7* de *Diabrotica virgifera virgifera* et des ARN interférents (« small interfering RNA », ARNsi) issus de son clivage. Un effet cible de type « silencing » d'un gène de maïs, d'animal ou d'Homme consommateur semble pouvoir être écarté en l'absence d'identité de séquences identifiée. Dans l'état actuel des connaissances et en tenant compte des outils d'analyses bioinformatiques disponibles, des informations complémentaires présentées dans le dossier de saisine et lors des séances, les experts n'identifient pas de risque lié à des effets hors cible potentiels de l'ARN double brin et des ARN interférents.
- L'étude de toxicité orale pendant 28 jours chez la souris par administration réitérée d'ARN double brin. Les experts considèrent que cette étude est non recevable en raison d'analyses statistiques inappropriées. De plus, ce procédé expérimental leur semble peu adapté pour renseigner la sécurité sanitaire d'acides nucléiques.
- L'étude de toxicité orale subchronique pendant 90 jours chez le Rat réalisée avec le maïs MON87411. Les données brutes sous format électronique et le programme de calcul ainsi que la confirmation de traitement avec du glyphosate du maïs MON87411 mis en œuvre dans l'étude font partie des données complémentaires fournies. Une justification biologique des tailles d'effet des différents paramètres est nécessaire afin de pouvoir valider le calcul de puissance présenté par le pétitionnaire. En conséquence, les experts ne peuvent conclure concernant cette étude de toxicité.
- Le caractère adjuvant des protéines CRY. Des publications scientifiques apportées en complément du dossier par les experts sont la base de discussions de séance et sont mises en regard des données du dossier. Sans nier la possibilité que des toxines CRY puissent avoir un effet adjuvant chez l'Homme, le GT « Biotechnologie » estime que la teneur en protéine Cry3Bb1 présente dans le maïs MON87411 semble insuffisante pour déclencher un effet adjuvant et provoquer une réaction allergique.
- L'évaluation nutritionnelle du maïs MON87411 chez l'animal. Bien que l'équivalence de composition entre le maïs MON87411 et les variétés commerciales conventionnelles ait été démontrée, les études d'alimentarité chez le poulet et chez la barbue de rivière (*Ictalurus punctatus*) présentes dans les compléments d'information ont été analysées par les experts. Elles ne les conduisent pas à suspecter un effet du régime alimentaire contenant le maïs MON87411 sur les performances des animaux cibles.

Le Président propose une étape formelle de validation avec délibération et vote. Il rappelle que chaque expert donne son avis et peut exprimer une position divergente.

² 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

³ EFSA GMO Panel. 2011. "Guidance for risk assessment of food and feed from genetically modified plants." *EFSA Journal* 9(5): 2150, 37 pp.



Lors de la séance du 17 janvier 2019, les experts présents adoptent à l'unanimité les conclusions de l'expertise relative à l'évaluation de certaines données complémentaires relatives au maïs génétiquement modifié MON87411 (dossier n° EFSA-GMO-NL-2015-124). Le GT « Biotechnologie » conclut :

« Des données complémentaires fournies par le pétitionnaire depuis l'avis de l'Anses du 10 novembre 2015 permettent de vérifier et de compléter la caractérisation moléculaire, de confirmer les maïs MPA640B et NL6169 en tant que témoins isogéniques, de prouver la représentativité des sites expérimentaux d'essais au champ en Argentine et de compléter la démonstration de l'équivalence nutritionnelle du maïs MON87411 par des études d'alimentarité chez le poulet et la barbe de rivière »

*L'expression et la sécurité sanitaire de l'ARN double brin (ARNdb) destiné à inhiber l'expression du gène DvSnf7 de *Diabrotica virgifera virgifera* par un mécanisme d'interférence par ARN produit par le maïs MON87411 font l'objet de nombreuses informations complémentaires. Dans l'état actuel des connaissances, de ces informations complémentaires et avec les outils disponibles, le GT « Biotechnologie » n'identifie pas de risque lié à des effets hors cible potentiels de l'ARNdb et des ARN interférents.*

Les données complémentaires concernant l'étude de toxicité orale subchronique pendant 90 jours chez le rat fournissent les données brutes sous format électronique et le programme de calcul ainsi que la confirmation de traitement avec du glyphosate du maïs MON87411 mis en œuvre. En revanche, le calcul de puissance ne peut pas être validé, n'étant fait que sur huit paramètres et les tailles d'effets utilisées n'étant pas justifiées. En l'absence de cet élément, le GT « Biotechnologie » ne peut pas conclure concernant cette étude de toxicité orale subchronique de 90 jours.

Dans ces conditions, le GT « Biotechnologie » ne peut se prononcer sur la sécurité sanitaire du maïs MON87411. »

3.2 DEMANDE D'AVIS RELATIF A UNE DEMANDE D'AUTORISATION D'EMPLOI D'UNE BETA-GALACTOSIDASE ISSUE D'UNE SOUCHE D'ASPERGILLUS ORYZAE NON GENETIQUEMENT MODIFIEE POUR LA PRODUCTION DE GALACTO-OLIGOSACCHARIDES

Numéro de la saisine : 2018-SA-0234

Le Président vérifie que le quorum est atteint avec 22 experts présents sur 23 experts composant le GT, dont aucun membre ne présente de risque de conflit d'intérêt pour cette saisine.

L'Anses a été saisie le 22 octobre 2018 par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) pour la réalisation de l'expertise suivante : Demande d'avis relatif à une demande d'autorisation d'emploi d'une bêta-galactosidase issue d'une souche d'*Aspergillus oryzae* non génétiquement modifiée pour la production de galacto-oligosaccharides (GOS).

La saisine a été présentée au GT « Biotechnologie » en séance du 6 novembre 2018 et huit rapporteurs ont été désignés. L'expertise collective a été réalisée lors des séances du 7 décembre 2018 et du 17 janvier 2019, sur la base des rapports initiaux rédigés par les rapporteurs.

Les discussions ont porté sur les caractéristiques de l'enzyme alimentaire, sur la souche fongique de production non génétiquement modifiée, sur le procédé de fabrication et de purification de l'enzyme, sur l'application technologique revendiquée (production de sirop de GOS), sur les conditions d'utilisation et le devenir de l'enzyme dans les galacto-oligosaccharides (GOS), sur l'exposition alimentaire des nourrissons, sur la sécurité de l'enzyme (données sur l'organisme de production, études toxicologiques et recherche du potentiel allergique). Elles ont conduit à



l'identification de nombreux manques et imprécisions dans le dossier. Des discussions plus poussées ont concerné :

- L'identité du produit mis en œuvre dans les études de toxicité. Les bulletins d'analyse présentés dans les différentes études de toxicité et de génotoxicité n'apportent pas les preuves suffisantes pour savoir si le produit testé est l'enzyme alimentaire produite avec la souche de production et selon les procédés présentés par le pétitionnaire.
- La sensibilité des études de génotoxicité. Les deux études présentées ont été réalisées en 1995. Les rapporteurs indiquent qu'elles ne répondent pas aux lignes directrices OCDE⁴ 471 et 473 en vigueur. Ces écarts conduisent à une sensibilité moindre des tests. Les experts concluent que les éléments du dossier sont insuffisants pour pouvoir statuer sur le potentiel génotoxique de l'enzyme alimentaire sans la fourniture de deux autres études conformes aux exigences actuelles.
- Les études de toxicité orale subchronique par administration réitérée pendant 90 jours chez le Rat. Deux études sont présentées dans le dossier. Les variations de différents paramètres biologiques conduisent les experts à retenir la dose de 100 mg TOS/kg de poids corporel/jour comme dose sans effet néfaste observé (NOAEL⁵) sous la condition que l'identité du matériel testé avec l'enzyme alimentaire soit attestée.

Le Président propose une étape formelle de validation avec délibération et vote. Il rappelle que chaque expert donne son avis et peut exprimer une position divergente.

Lors de la séance du 17 janvier 2019, les experts présents adoptent à l'unanimité les conclusions de l'expertise relative à la demande d'autorisation d'emploi d'une bêta-galactosidase issue d'une souche d'*Aspergillus oryzae* non génétiquement modifiée pour la production de galacto-oligosaccharides. Le GT « Biotechnologie » conclut :

*« Au vu des résultats fournis et dans les conditions d'emploi présentées par le pétitionnaire, le Groupe de travail (GT) « Biotechnologie » estime que l'absence de risque sanitaire pour le consommateur lié à l'emploi de la bêta-galactosidase issue de la souche d'*Aspergillus oryzae* non génétiquement modifiée GL 470 pour la production de galacto-oligosaccharides (GOS) n'est pas démontrée en raison de l'absence des informations suivantes :*

- Caractérisation de l'activité de transgalactosylation de la bêta-galactosidase (méthode, activité, pH, température),
- Identification des activités enzymatiques secondaires et des méthodes analytiques utilisées pour ces recherches,
- Vérification des critères de pureté manquants (cadmium, mercure, anaérobies sulfito-réducteurs, *Staphylococcus aureus*),
- Recherche des mycotoxines potentiellement produites par *Aspergillus oryzae* (acides kojique, cyclopiazonique et 3 nitro propionique),
- Identification moléculaire et phénotypique de la souche de production GL 470,
- Démonstration de l'inactivation irréversible ou de l'élimination de la bêta-galactosidase et des activités enzymatiques secondaires (si elles existent) dans plusieurs lots d'ingrédient alimentaire (sirop de GOS) en utilisant les conditions de production recommandées par le pétitionnaire,
- Calculs de marge de sécurité pour différentes classes d'âge de nourrissons,
- Confirmation de l'identité du matériel testé dans les tests de toxicité comme étant l'enzyme alimentaire, objet de cette demande,
- Résultats de deux tests de génotoxicité respectant les exigences des lignes directrices OCDE en cours,
- Vérification de l'absence de protéines de blé dans l'enzyme alimentaire.

⁴ Organisation de Coopération et de Développement Economiques

⁵ No Observed Adverse Effect Level



Procès-verbal du GT Biotechnologie – 17 janvier 2019

Le GT « Biotechnologie » rappelle qu'il existe une limite d'incorporation à 7,2 g de GOS/I de préparation pour nourrissons imposée par la réglementation (arrêté du 11 avril 2008 modifié). Il est important également de rappeler que les préparations de GOS contiennent, pour la plupart, de grandes quantités de sucres (lactose, glucose et galactose) dont il faut tenir compte dans les apports nutritionnels. »