

Direction de l'évaluation des risques

Groupe de travail « Biotechnologie »

Procès-verbal de la réunion du 28 mars 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, HYMERY, KANNY, PIQUET, SEGURENS, TEYSSIER, VERNIS
MM. ALLEMAN, CACHON, FILLAUDEAU, GAUTIER, GUILLOU, JACQUES,
KLONKOWSKI, LALOE, LESSIRE, ROUGE, SERVIEN
- Coordination scientifique de l'Anses

Etaient excusés, parmi les membres du collectif d'experts :

Mmes CLAUW, TAILLANDIER
MM. CONSTANCIAS, FERRARI, VANDERSCHUREN

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 une demande de renouvellement de l'autorisation de mise sur le marché, au titre du règlement (CE) n° 1829/2003, du soja génétiquement modifié A2704-12 développé pour être tolérant au glufosinate-ammonium, pour l'utilisation en alimentation humaine et animale de cet OGM (dossier n° EFSA-GMO-RX-009, saisine 2019-SA-0007),
2. Demande d'avis relatif à une demande d'autorisation de mise sur le marché, au titre du Règlement (CE) n° 1829/2003, du cotonnier génétiquement modifié GHB811 développé pour être tolérant à plusieurs herbicides (glyphosate et inhibiteurs d'HPPD) pour l'importation, la transformation ainsi que l'utilisation en alimentation humaine et animale de cet OGM (dossier n° EFSA-OGM-ES-2018-154, saisine 2019-SA-0014).

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 mentionnés ci-dessus.

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

3.1 DEMANDE D'AVIS RELATIF A UNE DEMANDE DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE, AU TITRE DU REGLEMENT (CE) N° 1829/2003, DU SOJA GENETIQUEMENT MODIFIE A2704-12 DEVELOPPE POUR ETRE TOLERANT AU GLUFOSINATE-AMMONIUM, POUR L'UTILISATION EN ALIMENTATION HUMAINE ET ANIMALE DE CET OGM (DOSSIER N° EFSA-GMO-RX-009)

Numéro de la saisine : 2019-SA-0007

Le Président vérifie que le quorum est atteint, avec 18 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 14 janvier 2019 par la DGCCRF d'une demande d'avis relatif à une demande de renouvellement de l'autorisation de mise sur le marché, au titre du règlement (CE) n° 1829/2003, du soja génétiquement modifié A2704-12 développé pour être tolérant au glufosinate-ammonium, pour l'importation, la transformation ainsi que l'utilisation en alimentation humaine et animale de cet OGM (dossier n° EFSA-GMO-RX-009).

Le soja A2704-12 a été génétiquement modifié afin d'introduire dans son génome la cassette d'expression du gène *pat*. Ce gène, issu de *Streptomyces viridochromogenes*, code l'enzyme PAT (phosphinothricine N-acétyltransférase), qui confère à la plante la tolérance au glufosinate-ammonium.

Ce dossier n'est pas une demande initiale d'autorisation de mise sur le marché mais une demande de renouvellement d'une autorisation délivrée au titre du règlement (CE) n° 1829/2003 (décision de la Commission du 8 septembre 2008, 2008/730/CE, JO L 247 du 16.9.2008, pp. 50-53). Cette



autorisation vise les denrées alimentaires, les ingrédients alimentaires et les aliments pour animaux contenant du soja A2704-12, consistant en ce soja ou produits à partir de celui-ci, ainsi que les produits autres que les denrées alimentaires et les aliments pour animaux contenant du soja A2704-12 ou consistant en celui-ci, pour les mêmes usages que tout autre soja à l'exception de la culture.

Conformément au règlement (CE) n° 1829/2003, notamment aux articles 6 et 18, l'Autorité européenne de sécurité des aliments (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. Suite à la publication de l'avis du Panel GMO de l'EFSA relatif à ce dossier¹, la DGCCRF a saisi l'Anses afin qu'elle expertise l'ensemble des données disponibles concernant le soja A2704-12, 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.

Neuf rapporteurs ont été désignés en janvier 2019. L'évaluation du dossier s'appuie sur les documents guides de l'EFSA (2010, 2017)^{2 et 3} et du Panel GMO de l'EFSA (2006, 2011, 2015)^{4, 5 et 6}, ainsi que sur les éléments complémentaires jugés nécessaires par les experts du GT « Biotechnologie ». Les rapports d'expertise ont porté sur :

- quatre revues successives de la littérature relative au soja A2704-12 et à la protéine PAT, pour les périodes 2007-2014, 2014-2015, 2015-2016 et 2007-2018, respectivement ;
- de nouvelles données de séquence, fournies le 24 août 2017 par le pétitionnaire à la Commission européenne sur la base des articles 9 et 21 du règlement (CE) n° 1829/2003, ainsi qu'une actualisation des analyses bioinformatiques, réalisée en 2017 ;
- sept nouvelles études portant sur la protéine PAT exprimée dans le soja A2704-12 : deux études de résistance à la dénaturation thermique, deux études de digestibilité *in vitro*, une étude de la teneur en protéine PAT dans des échantillons d'huile et deux études de toxicité aiguë, l'une sur la truite arc-en-ciel après administration par voie intrapéritonéale et la seconde sur la souris par gavage.

L'expertise collective a été réalisée par le Groupe de travail (GT) « Biotechnologie », réuni les 21 février et 28 mars 2019, sur la base des rapports d'expertise et de leur discussion par les experts. Les discussions ont principalement porté sur les points suivants :

- les revues systématiques de la littérature fournies par le pétitionnaire ont été correctement réalisées ;
- l'analyse des nouvelles données de séquence permet de lever les réserves exprimées dans l'avis de l'Afssa du 25 avril 2006⁷ concernant la caractérisation moléculaire du soja A2704-12.

¹ EFSA GMO Panel. 2019. "Assessment of genetically modified soybean A2704-12 for renewal of authorisation under Regulation (EC) No 1829/2003 (application EFSA-GMO-RX-009)." EFSA Journal 17(1): 5523, 12 pp.

² EFSA. 2010. "Application of systematic review methodology to food and feed safety assessments to support decision making." EFSA Journal 8(6): 1637, 90 pp.

³ EFSA. 2017. "Explanatory note on literature searching conducted in the context of GMO applications for (renewed) market authorisation and annual post-market environmental monitoring reports on GMOs authorised in the EU market." EFSA Supporting Publications 14(4): 1207E, 48 pp.

⁴ 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.

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

⁶ EFSA GMO Panel. 2015. "Guidance for renewal applications of genetically modified food and feed authorised under Regulation (EC) No 1829/2003." EFSA Journal 13(6): 4129, 8 pp.

⁷ Afssa. 2006. Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments du 25 avril 2006 relatif à un dossier d'autorisation de mise sur le marché d'un soja génétiquement modifié A2704-12 tolérant à un herbicide, pour l'importation et l'utilisation en alimentation humaine et animale de grains et de ses produits dérivés, au titre du règlement (CE) n° 1829/2003.



Toutefois, le GT « Biotechnologie » relève des manques dans les données et les analyses fournies par le pétitionnaire :

- une incertitude demeure concernant six nucléotides situés dans la région flanquante en 3' des séquences insérées ;
- le pétitionnaire indique qu'il a réalisé un séquençage avec une couverture globale de 4X. Or, il précise que certaines régions n'ont pas pu être couvertes avec une profondeur de 4X ;
- le pétitionnaire fait référence à des essais au champ menés en 2006 aux Etats-Unis, mais le GT « Biotechnologie » n'a pas pu les évaluer car les données les concernant ne sont pas disponibles (seul un résumé du rapport d'étude est fourni dans le dossier) ;
- les deux études de toxicité aiguë fournies par le pétitionnaire ne sont pas pertinentes pour documenter la sécurité de la protéine PAT dans le contexte d'une utilisation en alimentation humaine et animale du soja A2704-12. L'évaluation des cinq autres nouvelles études relatives à la protéine PAT ne remet pas en question les conclusions précédemment établies concernant la sécurité de cette protéine ;
- le dossier ne comporte pas d'étude de toxicité sub-chronique de 90 jours sur rongeur ni de nouvelle étude d'alimentarité.

A l'issue des débats, 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. Les experts présents adoptent à l'unanimité les conclusions de l'expertise :

« Si le plan de surveillance post-commercialisation, ciblé sur les risques environnementaux, apporte des informations pertinentes sur les conséquences de l'importation ou de la culture du soja A2704-12, il ne permet pas de tirer des enseignements pertinents sur l'innocuité de son utilisation en alimentation animale ou humaine.

Concernant la revue systématique de la littérature, le GT « Biotechnologie » considère qu'elle a été correctement menée par le pétitionnaire, malgré quelques écarts jugés mineurs. Sur la base des références présentées dans le dossier, le GT « Biotechnologie » n'a pas identifié de faits susceptibles d'évoquer un risque sanitaire lié à l'utilisation du soja A2704-12 en alimentation animale ou humaine.

Les résultats des nouvelles études relatives à la protéine PAT ne conduisent pas à modifier les conclusions précédemment établies quant à la sécurité de cette protéine.

Les nouvelles données de séquence et les résultats des analyses bioinformatiques actualisées permettent de lever les réserves exprimées dans l'avis de l'Afssa (2006) concernant la caractérisation moléculaire du soja A2704-12. Toutefois, au regard des incertitudes identifiées lors de l'analyse des nouvelles données de séquençage, le GT « Biotechnologie » ne peut pas conclure concernant la caractérisation moléculaire de ce soja.

Enfin, les réserves exprimées dans l'avis de l'Afssa (2006) concernant les évaluations comparative, nutritionnelle et de la sécurité de ce soja ne peuvent pas être levées.

Dans ces conditions le GT « Biotechnologie » ne peut pas se prononcer sur la sécurité sanitaire du soja A2704-12. ».



3.2 DEMANDE D'AVIS RELATIF A UNE DEMANDE D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE, AU TITRE DU REGLEMENT (CE) N° 1829/2003, DU COTONNIER GENETIQUEMENT MODIFIÉ GHB811 DEVELOPPE POUR ETRE TOLERANT A PLUSIEURS HERBICIDES (GLYPHOSATE ET INHIBITEURS D'HPPD) POUR L'IMPORTATION, LA TRANSFORMATION AINSI QUE L'UTILISATION EN ALIMENTATION HUMAINE ET ANIMALE DE CET OGM (DOSSIER N° EFSA-OGM-ES-2018-154)

Numéro de la saisine : 2019-SA-0014

Le Président vérifie que le quorum est atteint avec 18 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 janvier 2019 par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) d'une demande d'avis relatif à une demande d'autorisation de mise sur le marché, au titre du Règlement (CE) n° 1829/2003, du cotonnier génétiquement modifié GHB811 développé pour être tolérant à plusieurs herbicides (glyphosate et inhibiteurs d'HPPD) pour l'importation, la transformation ainsi que l'utilisation en alimentation humaine et animale de cet OGM (dossier n° EFSA-OGM-ES-2018-154).

Le cotonnier GHB811 est issu d'une variété de l'espèce *Gossypium hirsutum* qui a été génétiquement modifié afin d'introduire dans son génome les cassettes d'expression portant les gènes *2mepsps* et *hppdPfW336-1Pa* codant respectivement une 5-énolpyruvylshikimate-3-phosphate synthétase (protéine 2mEPSPS) et une 4-hydroxyphénylpyruvate dioxygénase (protéine HPPD W336). La protéine 2mEPSPS confère à la plante la tolérance au glyphosate et la protéine HPPD W336, la tolérance aux inhibiteurs d'HPPD (ex : isoxaflutole). Si ce cotonnier venait à être importé, il devrait satisfaire à la réglementation européenne relative aux limites maximales de résidus de produits phytopharmaceutiques.

Ce dossier correspond à une première demande d'autorisation de mise sur le marché pour l'importation, la transformation et l'utilisation en alimentation humaine et animale de ce cotonnier. Il ne concerne pas sa mise en culture.

Six rapporteurs ont été nommés en février 2019 et l'expertise collective a été réalisée lors des séances du 21 février et 28 mars 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^{8et9} ainsi que sur les éléments complémentaires jugés nécessaires par les experts du GT « Biotechnologie ». Les rapports d'expertise ont porté sur :

- la caractérisation moléculaire de la plante génétiquement modifiée (PGM) et l'analyse de l'expression des transgènes ;
- l'évaluation comparative de la PGM par rapport à des cotonniers conventionnels (analyses comparatives de la composition et des caractéristiques agronomiques et phénotypiques) ;
- les méthodes statistiques utilisées dans les études ;
- l'évaluation de la toxicité potentielle de la PGM,
- l'évaluation de l'allergénicité potentielle de la PGM.

Les discussions principales ont concerné :

- l'étude de toxicité subchronique orale pendant 90 jours chez le Rat mettant en œuvre une seule dose d'incorporation de tourteau toasté de cotonnier au lieu de deux doses et sur l'insuffisance de justification biologique des tailles d'effet des différents paramètres dans l'analyse statistique,

⁸ 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

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



Procès-verbal du GT Biotechnologie –28 mars 2019

- le besoin de disposer des données historiques des centres investigateurs pour expertiser les études de toxicité,
- l'utilisation des données issues de l'ensemble des essais d'expérimentation au champ exploitables et la variabilité des paramètres agronomiques et phénotypiques mesurés chez les variétés commerciales.

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 28 mars 2019, les experts présents adoptent à l'unanimité les conclusions de l'expertise relative à une demande d'autorisation de mise sur le marché, au titre du Règlement (CE) n° 1829/2003, du cotonnier génétiquement modifié GHB811 développé pour être tolérant à plusieurs herbicides (glyphosate et inhibiteurs d'HPPD) pour l'importation, la transformation ainsi que l'utilisation en alimentation humaine et animale de cet OGM (dossier n° EFSA-OGM-ES-2018-154). Le GT « Biotechnologie » conclut :

« La caractérisation moléculaire du cotonnier GHB811 n'évoque pas de risque particulier en termes de sécurité sanitaire. Le potentiel allergénique des protéines 2mEPSPS et HPPD W336 paraît très faible sur la base des critères d'évaluation retenus par l'EFSA ; l'allergénicité du cotonnier GHB811 reste vraisemblablement identique à celle d'un cotonnier conventionnel.

Sur la base des éléments présentés dans le dossier, il n'est pas possible de conclure sur l'évaluation comparative du cotonnier GHB811, ni sur sa sécurité.

Dans ces conditions le GT « Biotechnologie » ne peut pas se prononcer sur la sécurité sanitaire du cotonnier GHB811. »