



anses

Avis de l'Anses
Saisine n° 2024-SA-0181

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 21 novembre 2025

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

**relatif à une demande d'autorisation de mise sur le marché,
au titre du règlement (CE) n° 1829/2003, du soja génétiquement modifié
COR23134 développé pour être résistant à certains lépidoptères et tolérant aux
substances herbicides « inhibiteurs de l'enzyme acétolactate synthase », pour
l'importation, la transformation ainsi que l'utilisation
en alimentation humaine et animale de cet OGM**

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 la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux, l'évaluation des propriétés nutritionnelles et fonctionnelles des aliments et, en évaluant l'impact des produits réglementés, la protection de l'environnement.

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 décembre 2024 par la Direction générale de l'alimentation (DGAI) pour la réalisation de l'expertise suivante : demande d'avis relatif à une demande d'autorisation de mise sur le marché, au titre du règlement (CE) n°1829/2003, du soja génétiquement modifié COR23134, développé pour être résistant à certains lépidoptères et tolérant aux substances herbicides « inhibiteurs de l'enzyme acétolactate synthase (ALS) » pour l'importation, la transformation ainsi que l'utilisation en alimentation humaine et animale de cet OGM (dossier de la Commission européenne n° GMFF-2023-21132).

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 génétiquement modifiés et de rendre un avis auprès de la Commission européenne. L'Efsa permet cependant aux États-membres de faire connaître leurs observations sur l'ensemble du dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) validé par ses services. Dans ce cadre, la DGAI, en tant qu'autorité compétente nationale sur ces demandes, a sollicité l'Anses pour participer à cette consultation par l'Efsa dans un délai de 90 jours et pour émettre un avis sur ce dossier initial, vis-à-vis des exigences de la réglementation applicable sur ce dossier.

Ce dossier correspond à une première demande d'AMM au titre du règlement (CE) n° 1829/2003, pour l'importation, la transformation et l'utilisation en alimentation humaine et animale du soja COR23134. Il ne concerne pas sa mise en culture.

Le règlement d'exécution (UE) n° 503/2013 s'applique pour ce dossier.

Il convient de rappeler que, comme toutes les denrées alimentaires destinées à la consommation humaine et les aliments destinés à l'alimentation animale dans l'Union européenne (UE), ce soja et ses dérivés ou transformés seraient notamment soumis à une limite maximale pour les résidus (LMR) de produits phytopharmaceutiques, afin de protéger la santé humaine et animale (règlement (CE) n° 396/2005).

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 (Janvier 2024) ».

L'expertise collective a été réalisée par le groupe de travail « Évaluation des risques sanitaires et environnementaux des plantes génétiquement modifiées » (GT PGM) réuni les 23 janvier, 18 février et 17 juillet 2025, sur la base de rapports initiaux rédigés par sept rapporteurs. Elle a été conduite en se basant sur les documents guides de l'Efsa et du panel GMO de l'Efsa ainsi que sur les éléments complémentaires jugés nécessaires par les experts du GT PGM.

Les commentaires, observations et conclusions retenus par le GT PGM sur le dossier initial ont été validés lors de la réunion du 18 février 2025 et transmis à la DGAI le 5 mars 2025 (voir Annexe), afin de permettre aux autorités compétentes françaises de participer à la consultation des États membres organisée par l'Efsa.

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 : <https://dpi.sante.gouv.fr/>.

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU GT PGM

1. Identification et caractérisation des dangers

1.1. Informations concernant les plantes réceptrices ou (le cas échéant) parentales

Le soja (*Glycine max* L.) est une plante protéagineuse annuelle appartenant à la famille des Fabacées. Il est essentiellement cultivé dans les régions tempérées à subtropicales. Les principaux pays producteurs de soja en 2023 étaient le Brésil et les États-Unis d'Amérique – couvrant respectivement 41 % et 30 % de la production mondiale –, suivis de l'Argentine, la Chine, l'Inde, le Paraguay, le Canada, la Fédération de Russie, l'Ukraine, la Bolivie et l'Afrique du Sud – dont les productions respectives s'échelonnaient de 7 % à 1 % de la production mondiale (FAOSTAT¹). La production mondiale en 2023 s'élevait à 371 millions de tonnes de graines pour une surface récoltée de 137 millions d'hectares (FAOSTAT). En 2024, 75 % du soja cultivé dans le monde était génétiquement modifié (AgbiolInvestor 2025).

Dans l'Union européenne (UE), le soja est principalement cultivé en Italie, avec 37 % de la production de l'UE en 2024 (EUROSTAT²). De nombreux autres États membres de l'UE cultivent du soja. Par ordre décroissant de production, on retrouve notamment la France, la Roumanie, la Croatie, la Hongrie, l'Autriche, la Slovaquie, l'Allemagne, la Pologne et la Tchéquie, qui s'échelonnaient de 14 % à 2 % de la production de l'UE en 2024 (EUROSTAT). La production totale de l'UE s'élevait à 2,9 millions de tonnes pour une surface récoltée de 1 million d'hectares en 2024 (EUROSTAT). Il n'existe aucune culture de soja GM dans l'UE.

La graine de soja est majoritairement composée de protéines et de lipides (respectivement jusqu'à 44 % et 26 %, selon les variétés et les conditions de culture, valeurs exprimées en pourcentage de matière sèche) (Feedipedia³ (Heuzé et al. 2017)). Les produits dérivés du soja destinés à l'alimentation animale sont la graine et ces différents constituants après traitement à la chaleur : l'huile, le tourteau délipidé et toasté, les extraits protéiques (isolats et concentrats) et les coques ou téguments de la graine. Les produits dérivés du soja destinés à l'alimentation humaine sont la farine, les extraits protéiques (isolats et concentrats), des corps gras et notamment de l'huile, de la margarine et des lécithines (émulsifiants utilisés dans de nombreux produits alimentaires). D'autres composés du soja, comme les isoflavones et les tocophérols, peuvent être utilisés dans des compléments alimentaires. Parmi les protéines de la graine de soja, certaines ont été identifiées comme allergènes. La graine de soja contient également des substances anti-nutritionnelles, comme des facteurs antitrypsiques, des lectines, de l'acide phytique et des glucides fermentescibles (stachyose et raffinose). Enfin, il est noté que les isoflavones, dont le soja et ses produits dérivés sont particulièrement riches, sont associés, en tant que phytoœstrogènes, à un risque de perturbation endocrinienne (Anses 2025a, 2025b).

Dans l'hémisphère nord, le soja se cultive à partir du printemps, la germination de ses graines nécessitant une température du sol supérieure à 10 °C. Les plantes se développent ensuite rapidement à des températures entre 25 et 35 °C. Le cycle de culture du soja dure entre 100 et 160 jours.

¹ [FAOSTAT statistical database](#), consultée le 10 avril 2025.

² [EUROSTAT statistical database](#), consultée le 17 avril 2025.

³ [Soybean seeds | Feedipedia](#), consultée le 17 juillet 2025.

Le soja est connu comme une espèce non tolérante au gel. Les semences ne présentent que très rarement de la dormance, et seulement dans certaines conditions environnementales. Cependant, des repousses de soja ont été observées en Amérique du Nord (Alms *et al.* 2016; Barreaux et Lamb 2022; York, Beam et Culpepper 2005). En particulier, une étude menée dans l'état du Manitoba au Canada (climat continental à hivers froids) rapporte la présence de repousses de soja au printemps dans des parcelles cultivées. Ces repousses seraient issues de graines contenues dans les gousses qui restent attachées à la base des plantes ou qui tombent au sol après la récolte (Barreaux et Lamb 2022). L'établissement de repousses ou de plantes férales de soja dans les climats tempérés et continentaux est donc possible, bien que peu documenté dans la littérature. Il semble plus fréquent en climat subtropical, par exemple au Brésil (Theodoro *et al.* 2018).

La section du dossier sur la description des caractéristiques du soja en lien avec sa capacité de dissémination est insuffisamment développée par le pétitionnaire. En particulier, les articles mentionnant la possibilité d'établissement de repousses ou de plantes férales ne sont pas cités.

Le GT PGM demande que le pétitionnaire prenne en compte la littérature scientifique disponible pertinente et évalue la possibilité d'établissement de repousses ou de plantes férales de soja dans les climats tempérés et continentaux représentatifs de l'Union européenne continentale ainsi qu'en climat subtropical, pertinent pour les régions ultrapériphériques⁴ de l'Union européenne.

Les caractéristiques relatives à la dispersion des graines et du pollen du soja, à la pollinisation et au risque de flux de gènes de plante à plante, sont traitées dans le chapitre relatif à l'évaluation des risques pour l'environnement (section 5.3.1) de cet avis.

1.2. Caractérisation moléculaire

1.2.1. Informations concernant la modification génétique

Le soja COR23134 est issu de la variété 93Y21 de l'espèce *Glycine max* (L.) Merr., qui a été génétiquement modifiée afin d'introduire dans son génome quatre cassettes d'expression portant les gènes suivants :

- *cry1B.34.1*, composé des séquences codantes fusionnées d'un gène de type *cry1B* et du gène *cry1Ca1* (deux gènes issus de bactéries de l'espèce *Bacillus thuringiensis*), codant la protéine insecticide Cry1B.34.1, qui confère une toxicité pour certains lépidoptères. La protéine Cry1B.34.1 est une version tronquée de la protéine Cry1B.34 exprimée par le maïs DP910521, précédemment évalué par l'Anses (Anses 2023) et l'Efsa (EFSA GMO Panel *et al.* 2024). Le pétitionnaire revendique une équivalence fonctionnelle entre Cry1B.34.1 et Cry1B.34 ;

⁴ Les régions ultrapériphériques (RUP) sont les territoires de l'Union européenne situés hors du continent européen. Les décisions de l'Union européenne y sont appliquées. Les RUP françaises regroupent l'ensemble des départements et régions d'outre-mer (DROM) – Guadeloupe, Guyane, Martinique, La Réunion, Mayotte – ainsi que la collectivité d'outre-mer (COM) Saint-Martin.

- *cry1B.61.1*, séquence codante dérivée d'un gène de type *cry1B* issu de *B. thuringiensis*, codant la protéine insecticide Cry1B.61.1, qui confère une toxicité pour certains lépidoptères ;
- *ipd083Cb*, issu de la fougère géante *Adiantum trapeziforme* var. *braziliense*, codant la protéine insecticide IPD083Cb. Cette protéine est toxique pour certains lépidoptères ;
- *gm-hra_1*, séquence dérivée du gène de l'acétolactate synthase (*als*) du soja, codant la protéine GM-HRA. L'introduction de deux mutations dans le gène *als* qui conduit à cette séquence dérivée, confère à la protéine GM-HRA une tolérance aux substances herbicides « inhibiteurs de l'enzyme acétolactate synthase (ALS) », une enzyme requise pour la biosynthèse des acides aminés à chaîne ramifiée (isoleucine, leucine, valine) (K.Y. Lee *et al.* 1988). Les substances herbicides « inhibiteurs de l'ALS » incluent les substances de la famille des sulfonylurées et des triazolopyrimidines. Le pétitionnaire indique que la tolérance à ces herbicides a servi de marqueur de sélection pendant la phase de développement des plantes de soja COR23134 et qu'elle n'est pas destinée à un usage agronomique lors de la production agricole commerciale.

Les séquences codantes des deux transgènes *cry1B.34.1* et *cry1B.61.1* dérivés de bactéries ont été optimisées pour leur expression chez les plantes. Les protéines Cry1B.34.1, Cry1B.61.1 et IPD083Cb confèrent chacune une toxicité pour les larves de certains insectes lépidoptères, par des mécanismes proches. Après ingestion, les protéines Cry se lient à des récepteurs spécifiques dans l'intestin moyen des larves et induisent la formation de pores conducteurs d'ions dans la membrane apicale des cellules de l'épithélium intestinal, ce qui conduit à la mort des larves (Soberón, Monnerat et Bravo 2018). La protéine IPD083Cb de fougère utiliserait un mécanisme similaire de liaison au niveau de l'intestin moyen, avec des cibles potentiellement distinctes de celles de certaines toxines dérivées de *B. thuringiensis* (Liu *et al.* 2019).

L'événement de transformation COR23134 a été obtenu par transformation génétique de cotylédons immatures de la variété élite de soja 93Y21, par une souche désarmée d'*Agrobacterium tumefaciens* portant un plasmide contenant les quatre cassettes d'expression susmentionnées entre les bordures gauche et droite de l'ADN de transfert (ADN-T). Après co-culture, les cotylédons ont été transférés sur un milieu nutritif contenant un antibiotique pour éliminer les agrobactéries, et un herbicide de la famille des sulfonylurées, évoqué précédemment, pour sélectionner les tissus transformés, qui ont ensuite été régénérés en plantes entières (génération T0). Après vérification de la présence de l'ADN-T par PCR, certaines de ces plantes ont été sélectionnées pour autofécondation et caractérisation approfondie. La plante T0 de soja COR23134 a été sélectionnée *a posteriori* sur la base de cette caractérisation. Les différentes analyses décrites dans le dossier ont été réalisées sur les six générations d'autofécondation issues de cette plante T0 de soja COR23134.

Le GT PGM demande que le pétitionnaire complète la section 1.2.1.3. (Source du ou des acides nucléiques utilisés pour la transformation, taille et fonction recherchée de chaque fragment constitutif de la région destinée à être insérée) conformément au règlement d'exécution (UE) n° 503/2013 (UE 2013), avec notamment les informations suivantes :

- la source – c'est-à-dire la souche de *Bacillus thuringiensis* – d'origine du gène de type *cry1B* duquel est dérivé le gène *cry1B.61.1*, accompagnée d'informations documentant son historique d'utilisation sûre. En effet, les informations qui sont données par le pétitionnaire se réfèrent à l'espèce *B. thuringiensis* et non à la souche précise d'origine. Elles manquent de pertinence en raison de la variabilité des protéines Cry entre les différentes souches de *B. thuringiensis* ;
- la modification effectuée dans le gène *cry1B.61.1* par rapport à la séquence d'origine dans l'organisme donneur et sa fonction.

Par ailleurs, le pétitionnaire revendique une équivalence fonctionnelle entre la protéine insecticide Cry1.B.34.1 exprimée par le soja COR23134 et la protéine Cry1B.34 exprimée par le maïs DP910521. La protéine Cry1B.34.1 est tronquée de 484 acides aminés à son extrémité C-terminale par rapport à la protéine Cry1B.34. La séquence tronquée code un domaine de formation de cristal. Le clivage de ce domaine se produit naturellement dans l'intestin moyen des insectes ; il est nécessaire à l'activation de la protéine insecticide (Bravo, Gill et Soberon 2007). La protéine Cry1B.34.1 constituerait donc la version biologiquement active de la « protoxine » Cry1.B.34. Considérant que le domaine tronqué ne joue pas de rôle dans la toxicité de la protéine pour l'insecte, et après avoir vérifié que les réponses biologiques de l'insecte sensible *Spodoptera frugiperda* aux deux protéines étaient similaires, le pétitionnaire considère approprié de se référer aux conclusions de l'évaluation des risques de Cry1B.34 par l'Efsa (EFSA GMO Panel *et al.* 2024) dans le reste du dossier.

Considérant que la protéine Cry1B.34.1 est tronquée de 484 acides aminés par rapport à la protéine Cry1B.34, et qu'elle en serait au mieux une version biologiquement active par défaut, le GT estime que la protéine Cry1B.34.1 devrait être évaluée comme une protéine nouvellement exprimée (voir section 1.4).

Concernant la modification génétique et sa fonction, le GT PGM demande au pétitionnaire :

- de préciser la fonction recherchée par la suppression de la séquence codant 484 acides aminés, effectuée dans la séquence codante de *cry1B.34.1* par rapport à *cry1B.34*,
- de discuter de possibles différences de mécanismes d'action entre protoxine (Cry1B.34) et toxine active (Cry1B.34.1), comme suggéré par le modèle du double mode d'action selon lequel les protoxines sont également capables de se lier à des récepteurs de type cadhérine et d'induire une certaine toxicité par la formation de pores particuliers (Soberón, Monnerat et Bravo 2018; Tabashnik *et al.* 2015; Gómez *et al.* 2014),
- de discuter du potentiel désavantage d'exprimer des toxines actives par rapport à ce double mode d'action permis par l'expression des protoxines, qui ralentirait l'évolution de la résistance (Tabashnik *et al.* 2015; Soberón, Monnerat et Bravo 2018),
- de discuter d'une éventuelle réduction de spécificité chez la toxine active par défaut par rapport à la protoxine, considérant que l'activation de la protoxine nécessite une série d'étapes (dont la solubilisation du cristal et le clivage par des protéases spécifiques au sein de l'intestin moyen des insectes sensibles), qui contribuent à différents degrés à la spécificité d'action des protéines Cry (Jurat-Fuentes et Crickmore 2017).

1.2.2. Informations concernant la plante génétiquement modifiée

La caractérisation moléculaire du soja COR23134 par la technique du *Southern-by-Sequencing* sur la génération T1 a mis en évidence la présence d'un site d'insertion unique d'une copie unique de l'ADN-T. L'analyse du génome complet du soja COR23134 n'a pas identifié de séquences plasmidiques hors ADN-T non destinées au transfert.

La séquence de l'insert et de ses régions flanquantes dans le génome du soja COR23134 a été déterminée par la méthode de Sanger appliquée à sept amplicons chevauchants produits par PCR. La séquence de l'insert est identique à celle de l'ADN-T d'origine, à part une délétion hors de toute cassette d'expression et une autre dans le promoteur contrôlant l'expression de l'un des quatre transgènes. Quel que soit l'effet de cette délétion sur l'expression de ce transgène, le GT PGM note que la protéine est exprimée dans le soja COR23134 à des teneurs qui n'ont pas conduit le pétitionnaire à formuler de remarques particulières.

L'analyse bioinformatique des séquences flanquantes du soja COR23134 en comparaison à la séquence publique du génome du soja conventionnel Williams 82 a montré que l'insertion n'interrompait pas de gènes ou séquences régulatrices endogènes répertoriés à ce jour. La localisation chromosomique de l'insert a été identifiée. L'analyse bioinformatique des cadres ouverts de lecture (ORFs) potentiels détectés dans la séquence de l'insert ou aux jonctions avec les régions flanquantes n'a pas identifié de pourcentage d'identité significatif entre (i) les séquences protéiques de plus de huit acides aminés déduites de ces ORFs et (ii) des protéines toxiques ou allergéniques connues.

La purification des quatre protéines exprimées par le soja COR23134 par chromatographie d'immuno-affinité a permis de confirmer leurs caractéristiques attendues, à savoir leur poids moléculaire, leur immuno-réactivité, leur séquence en acides aminés et l'absence de glycosylation. Ces analyses ont été menées respectivement par SDS-PAGE, western blot, séquençage N-terminal, cartographie des peptides par spectrométrie de masse et coloration des glycoprotéines.

Les teneurs en protéines nouvellement exprimées Cry1B.34.1, Cry1B.61.1, IPD083Cb et GM-HRA chez le soja COR23134 ont été déterminées par dosage immuno-enzymatique (ELISA). Des échantillons de différents tissus (feuilles, fleurs, racines, fourrage et graines) ont été collectés à différents stades de développement des plantes lors d'essais au champ conduits en 2022 sur six sites représentatifs des régions de la culture du soja (cinq aux Etats-Unis et un au Canada). Le soja COR23134 a été traité, soit par un herbicide d'intérêt (substance herbicide « inhibiteur de l'ALS »), soit par des herbicides conventionnels, en plus d'un régime d'herbicides conventionnels de maintenance appliqué dans les deux cas. Les teneurs les plus élevées pour les quatre protéines ont été relevées dans les feuilles. Les teneurs mesurées dans le fourrage et les graines, à l'origine des produits consommés en alimentation humaine et animale, sont indiquées dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Teneurs en protéines nouvellement exprimées Cry1B.34.1, Cry1B.61.1, IPD083Cb et GM-HRA dans les graines et le fourrage de soja COR23134, traité ou non avec l'herbicide d'intérêt.

			Protéines (exprimées en µg/g de matière sèche)			
			Cry1B.34.1	Cry1B.61.1	IPD083Cb	GM-HRA
Soja COR23134	Graines	Soja non traité	170 ± 22* (140-210)**	15 ± 2,6* (11-22)**	14 ± 1,4* (13-18)**	0,73 ± 0,54*i (<0,54-1,7)**
		Soja traité	160 ± 24* (110-210)**	17 ± 2,4* (12-20)**	15 ± 1,5* (13-19)**	0,75 ± 0,54*i (<0,54-1,3)**
	Fourrage	Soja non traité	150 ± 22* (75-180)**	200 ± 72* (69-390)**	59 ± 10* (39-84)**	1,4 ± 1,1*i (<1,1-2,2)**
		Soja traité	140 ± 22* (84-170)**	160 ± 44* (63-220)**	59 ± 12* (36-84)**	1,2 ± 1,1*i (<1,1-2,0)**

Traité : traité avec l'herbicide d'intérêt ; Non traité : non traité avec l'herbicide d'intérêt.

* Moyenne des valeurs des six sites aux États-Unis et au Canada ± écart-type.

** Gamme de valeurs (minimum - maximum).

i. Les résultats de certains échantillons se situaient sous la LLOQ (limite inférieure de quantification). Une valeur égale à la LLOQ a été attribuée aux échantillons concernés pour calculer la moyenne et l'écart-type.

Les différences de valeurs entre les échantillons traités ou non avec l'herbicide d'intérêt sont faibles. L'expression des quatre protéines nouvellement exprimées dans le soja COR23134 n'est pas modifiée de façon significative par le traitement avec un herbicide d'intérêt.

La stabilité génétique de l'insert du soja COR23134 a été confirmée par Southern blot sur cinq générations. Une analyse par PCR quantitative et test phénotypique de résistance à un herbicide de la famille des triazolopyrimidines sur six générations a montré que l'insertion est stable et que le caractère de tolérance à l'herbicide présente une ségrégation mendélienne caractéristique de celle d'un gène unique dominant.

Le GT PGM demande au pétitionnaire de compléter la description des caractères introduits conformément au règlement d'exécution (UE) n° 503/2013 (UE 2013), en précisant la fonction attendue des protéines nouvellement exprimées Cry1B.61.1, Cry1B.34.1, IPD083Cb en termes d'espèces d'insectes cibles.

1.2.3. Conclusions de la caractérisation moléculaire

Le GT PGM considère que les informations disponibles sur la caractérisation moléculaire du soja COR23134 sont suffisantes pour caractériser l'insertion de l'ADN-T, sa stabilité et l'expression des différents transgéniques dans la plante.

Concernant la modification génétique, **le GT PGM demande que le pétitionnaire précise la fonction attendue des protéines insecticides nouvellement exprimées Cry1B.61.1, Cry1B.34.1, IPD083Cb en termes d'espèces d'insectes cibles. Il demande que les souches de *B. thuringiensis* d'origine des toxines Cry et leur historique d'utilisation soient renseignés. Il demande une information sur la modification effectuée dans le**

gène *cry1B.61.1* par rapport au gène de *B. thuringiensis* dont il est dérivé et sa fonction. Enfin, il considère que les données fournies sur Cry1B.34.1 ne justifient pas de s'affranchir de son évaluation en se référant aux conclusions de l'Efsa sur l'évaluation des risques de Cry1B.34. Il demande au pétitionnaire de préciser la fonction recherchée par la modification effectuée dans la séquence de *cry1B.34.1* par rapport à *cry1B.34*, et de discuter des différences potentielles entre les produits de ces gènes en termes de mode d'action, de spécificité et d'effet sur l'évolution de la résistance.

1.3. Analyse comparative

1.3.1. Choix de l'équivalent non transgénique et de comparateurs supplémentaires

Les analyses comparatives de composition des graines et du fourrage et des caractéristiques agronomiques et phénotypiques ont été réalisées sur la cinquième génération d'autofécondation du soja COR23134. Le comparateur utilisé est une lignée conventionnelle quasi isogénique de la variété COR23134. Dix-huit variétés commerciales dites de référence de soja non GM ont été incluses dans l'analyse.

Les semences du soja COR23134 et de son comparateur ont été produites dans les mêmes conditions à Porto-Rico lors de la saison de culture 2021-2022. Les tests de germination effectués montrent une qualité satisfaisante des semences, sans différence entre le soja GM et son comparateur quasi isogénique.

1.3.2. Dispositif expérimental et analyse statistique des données issues des essais au champ pour l'analyse comparative

Les essais au champ ont été conduits en 2022 sur 12 sites localisés en Amérique du Nord dans le nord de la zone de culture du soja. Sur chaque site, le dispositif est organisé en quatre blocs complets randomisés. Chaque bloc inclut le soja COR23134 traité avec des herbicides conventionnels, le soja COR23134 traité avec un herbicide inhibiteur de l'ALS, ainsi que le comparateur quasi isogénique et quatre variétés commerciales de référence, traités avec des herbicides conventionnels (ces traitements s'ajoutent à un régime commun d'herbicides conventionnels de maintenance). Le dispositif est conforme aux exigences du règlement d'exécution (UE) n° 503-2013 ainsi qu'aux lignes directrices de l'Efsa (EFSA GMO Panel 2010, 2011c).

Les analyses comparatives ont été réalisées avec des échantillons récoltés sur huit des 12 sites d'essais. Cette sélection n'a pas été argumentée par le pétitionnaire. Elle est cependant jugée conforme aux lignes directrices de l'Efsa (EFSA GMO Panel 2010) par le GT PGM car elle a précédé l'obtention des données dédiées à l'analyse comparative.

L'analyse statistique a été effectuée selon les lignes directrices de l'Efsa (EFSA GMO Panel 2010) reprises par le règlement d'exécution (UE) n° 503-2013, testant, pour chaque variable évaluée, la différence du soja COR23134 avec son comparateur conventionnel quasi isogénique, et son équivalence avec les variétés commerciales de référence. L'erreur de type 1 retenue par le pétitionnaire est de 10 % pour les tests de différence et de 5 % pour les tests d'équivalence. Le modèle statistique utilisé pour le calcul des limites de confiance est un modèle linéaire à effets mixtes. Un modèle est également utilisé pour étudier l'interaction génotype/site. Les variables évaluées ont été classées en quatre catégories selon les résultats des tests d'équivalence et en sept types après combinaison avec les résultats des tests de

différence (EFSA GMO Panel 2010). Les programmes de calcul et les données brutes sont fournis sous format électronique modifiable.

Le GT PGM estime que le dispositif expérimental et l'analyse statistique des données est conforme aux exigences du règlement d'exécution (UE) n° 503-2013 ainsi qu'aux lignes directrices de l'Efsa (EFSA GMO Panel 2010, 2011c, 2011a, 2015).

1.3.3. Sélection du matériel et des composés pour analyse

L'analyse comparative sur la composition a été réalisée sur le fourrage récolté au stade de développement BBCH⁵ 71 (après la fin de la floraison) et sur les graines récoltées au stade BBCH 85-99 (maturité des graines). Quatre-vingt-deux composés ont été analysés, conformément au document consensus de l'OCDE sur la composition du soja (OECD 2012).

Le GT PGM estime que le matériel végétal utilisé (graines et fourrage) et les composés analysés sont conformes au document consensus de l'OCDE (OECD 2012), en conformité avec les lignes directrices de l'Efsa et le règlement d'exécution (UE) n° 503/2013.

1.3.4. Analyse comparative de la composition

Sur les 82 composés mesurés, sept ont été exclus en raison d'une majorité de valeurs inférieures à la limite de quantification, 75 ont fait l'objet d'une analyse statistique (huit pour le fourrage, 67 pour les graines).

L'analyse comparative de la composition du fourrage a mis en évidence une équivalence entre le soja COR23134 et les variétés commerciales de référence non GM et une absence de différence avec son comparateur quasi isogénique non GM.

L'analyse comparative de la composition a révélé que :

- la composition des graines de soja COR23134 non traité avec une substance herbicide « inhibiteur de l'ALS » est statistiquement :
 - de type 5 (non-équivalence probable avec les variétés de référence et non différence avec la variété isogénique) pour la teneur en allergène Gly m 4 ;
 - de type 6 (non-équivalence probable avec les variétés de référence et différence avec la variété isogénique) pour la teneur en vitamine B5 (acide pantothénique),
 - de type 7 (non-équivalence avec les variétés de référence et différence avec la variété isogénique) pour la teneur en acide heptadécanoïque (C17:0) ;
- la composition des graines de soja COR23134 traité avec une substance herbicide « inhibiteur de l'ALS » est statistiquement :
 - de type 7 (non-équivalence avec les variétés de référence et différence avec la variété isogénique) pour la teneur en acide heptadécanoïque (C17:0) et en vitamine B5 (acide pantothénique).

Conformément au règlement d'exécution (UE) n° 503/2013, le pétitionnaire a conduit des études supplémentaires pour évaluer la pertinence biologique de ces différences et absences

⁵ BBCH : Biologische Bundesanstalt, Bundessortenamt und Chemische Industrie. L'échelle BBCH permet d'identifier les stades de développement des végétaux.

d'équivalence et estimer leur impact potentiel en termes de sécurité sanitaire des denrées alimentaires et aliments pour animaux issus du soja COR23134.

Au cours de ces études, le pétitionnaire a eu recours à des intervalles de tolérance construits à partir de bases de données internes. Les documents décrivant la construction de ces intervalles de tolérance à partir de ces bases de données internes ne sont pas présents dans le dossier mis à disposition.

Le GT PGM demande au pétitionnaire de fournir les documents décrivant la construction d'intervalles de tolérance alternatifs à partir de bases de données internes.

Les teneurs en allergène Gly m 4 dans les graines de soja COR23134 non traité avec l'herbicide d'intérêt sont indiquées être couvertes par l'intervalle de tolérance défini dans ces bases de données.

Concernant la vitamine B5 et l'acide heptadécanoïque, les gammes de teneurs mesurées dans la graine de soja COR23134 dépassent les intervalles de tolérance issus de ces bases de données internes. Le pétitionnaire a alors eu recours à la littérature scientifique.

Pour l'acide heptadécanoïque, la valeur au-dessus de l'intervalle de tolérance est inférieure à la valeur maximale présente dans la base de données de l'ILSI (International Life Sciences Institute) (AFSI 2022).

Pour la vitamine B5, le pétitionnaire a utilisé la base de données de l'ILSI (AFSI 2022) et s'est appuyé sur un ouvrage de 1950, non fourni parmi les références du dossier. Il en conclut que les quatre valeurs situées au-dessus de l'intervalle de tolérance pour la vitamine B5 sont inférieures à la teneur maximale identifiée à partir de ces deux sources, sans plus de précision.

Sans plus d'arguments, il conclut à l'absence de pertinence, en termes de sécurité sanitaire, des différences statistiquement significatives de composition mesurées entre les graines de soja COR23134 et celles de son comparateur quasi isogénique non GM et de l'absence d'équivalence observée entre les graines de soja COR23134 et celles des variétés de référence non GM.

Plus globalement, le pétitionnaire conclut que la composition du fourrage et des graines de soja COR23134 est comparable à celle du comparateur quasi isogénique et des variétés de référence non GM.

Le GT PGM considère que le raisonnement utilisé, reposant sur des données de la littérature générées dans des conditions différentes de celles appliquées dans les essais mis en œuvre conformément au règlement d'exécution (UE) n° 503/2013, est inapproprié.

Toutefois, estimant que les teneurs observées en allergène Gly m 4, vitamine B5 et acide heptadécanoïque dans les graines de soja COR23134 ne sont pas susceptibles d'entraîner d'effets négatifs significatifs en termes de sécurité sanitaire des produits qui en sont issus (voir la section 1.5.2 pour une évaluation de l'allergène Gly m 4), **le GT PGM conclut que la composition du soja COR23134 est équivalente à celle des variétés commerciales, hormis pour trois constituants de la graine, dont les teneurs observées ne soulèvent toutefois pas de préoccupation sanitaire.**

1.3.5. Analyse comparative des caractéristiques agronomiques et phénotypiques

Les analyses phénotypiques et agronomiques ont été réalisées sur tous les sites.

Conformément aux lignes directrices de l'Efsa (EFSA GMO Panel 2015), 11 traits agronomiques ont fait l'objet d'une évaluation quantitative, et les stress biotiques et abiotiques ont fait l'objet d'une évaluation qualitative des symptômes associés. Les données quantitatives des caractéristiques agronomiques et phénotypiques ont été analysées selon un modèle mixte, comme recommandé par l'Efsa (EFSA GMO Panel 2010, 2011a, 2015). Cependant, au-dessus d'un certain seuil d'uniformité des données entre les sites et les génotypes, le pétitionnaire estime qu'aucune analyse statistique ne doit être effectuée.

Selon le pétitionnaire, les données recueillies pour trois sur 11 des traits agronomiques évalués (le nombre de jours à maturité, la verse et la déhiscence des gousses) ont dépassé ce seuil d'uniformité. Elles n'ont donc pas fait l'objet d'analyse statistique.

Pour les huit traits analysés, les résultats des tests d'équivalence montrent une équivalence entre le soja COR23134 et les variétés commerciales de référence.

Le GT PGM en conclut que les résultats de l'analyse comparative des caractéristiques agronomiques et phénotypiques montrent une équivalence entre le soja COR23134 et les variétés commerciales de référence pour les huit traits évalués. Il demande que l'absence d'analyse statistique pour les trois autres traits soit mieux justifiée ou que des compléments soient apportés.

1.3.6. Effets de la transformation

Considérant la nature des modifications génétiques et les résultats de l'analyse comparative de composition, le pétitionnaire estime que les produits transformés issus du soja COR23134 (farine, tourteau, huile...) ne devraient pas montrer de différence avec ceux issus de sojas conventionnels.

Considérant la nature de la transformation, le GT PGM estime que l'absence d'analyse du pétitionnaire concernant les effets de la transformation du soja COR23134 est justifiée.

1.3.7. Conclusions de l'analyse comparative

Sur la base des éléments présentés dans le dossier, le GT PGM conclut que le soja COR23134 est équivalent aux variétés commerciales de référence en composition, hormis pour trois constituants de la graine, dont les teneurs observées ne soulèvent toutefois pas de préoccupation sanitaire. Sur le plan agronomique et phénotypique, l'équivalence est démontrée pour huit traits ; une information complémentaire est attendue pour les trois traits non évalués.

1.4. Toxicologie

1.4.1. Analyse des protéines nouvellement exprimées

Le soja génétiquement modifié COR23134 exprime quatre protéines exogènes : Cry1B.34.1, Cry1B.61.1, IPD083Cb et GM-HRA.

Les données relatives à l'historique de sécurité de ces protéines (organisme donneur et historique d'utilisation sûre, information sur la fonction et le mode d'action, la caractérisation

(taille, immunoréactivité, glycosylation, activité biologique...) sont traitées dans la section sur la caractérisation moléculaire de la modification génétique (section 1.2.1.). Les teneurs de ces protéines nouvellement exprimées dans les graines et le fourrage sont détaillées dans la section sur la caractérisation moléculaire de la plante génétiquement modifiée (section 1.2.2.). Les recherches bioinformatiques d'identités de ces protéines avec des protéines toxiques ou allergéniques et leur stabilité (effet de la température ou du pH, test *in vitro* de résistance à la pepsine) sont traitées dans la section sur l'allergénicité (section 1.5).

Les protéines nouvellement exprimées Cry1B.61.1 et IPD083Cb n'ont jamais fait l'objet d'évaluation. Conformément au règlement (UE) n° 503/2013, le pétitionnaire a procédé à des études de toxicité orale aiguë et à doses répétées (28 jours) chez le rongeur.

Les protéines Cry1B.61.1 et IPD083Cb administrées dans ces études ont été produites dans des systèmes recombinants, respectivement chez *Escherichia coli* et chez *Nicotiana benthamiana*. Elles ont été caractérisées comme équivalentes aux protéines synthétisées dans le soja COR23134 (séquence et poids moléculaire attendus, absence de glycosylation, activité biologique vérifiée contre des lépidoptères sensibles, respectivement *Anticarsia gemmatalis* et *Chrysodeixis includens*).

Les études de toxicité orale à doses répétées pendant 28 jours chez des souris ont été menées selon la ligne directrice OCDE 407 (OCDE 2008) et conformément aux principes des bonnes pratiques de laboratoire, avec une alimentation supplémentée soit en protéine Cry1B.61.1, soit en protéine IPD083Cb.

Soixante souris ont été réparties aléatoirement en trois groupes (10 par sexe et par groupe). Les souris ont été nourries avec un aliment complet :

- sans ajout pour le groupe témoin,
- avec ajout de 300 mg/kg p.c./j de protéine Cry1B.61.1 ou IPD083Cb (Groupes « faible dose »),
- avec ajout de 1000 mg/kg p.c./j de protéine Cry1B.61.1 ou IPD083Cb (Groupes « forte dose »).

Les procédures en cours de vie, les observations et mesures, et les procédures terminales (ophtalmologie, batterie d'observations fonctionnelles, activité motrice, poids des organes, examens macroscopiques et microscopiques) ont été menées en s'appuyant sur la ligne directrice 407 de l'OCDE (OCDE 2008). Les analyses statistiques ont été réalisées avec et sans application de la méthode de contrôle du taux de fausse découverte (*false discovery rate*, FDR) (EFSA Scientific Committee 2011).

Les résultats de l'étude de toxicité orale réitérée pendant 28 jours avec la protéine Cry1B.61.1 montrent qu'aucune différence significative n'a été détectée après correction statistique (FDR), quelle que soit la dose administrée. Les variations observées dans les tests neurocomportementaux et d'activité motrice sont restées dans les limites des données historiques du laboratoire. Certaines variations biologiques (érythrocytes, bilirubine, cholestérol, poids d'organes) ont été observées à la forte dose, mais elles se situent dans les plages des données historiques et ne sont pas associées à des lésions histopathologiques. En conclusion, aucun signe de toxicité orale lié à l'administration de Cry1B.61.1 pendant 28 jours n'a été mis en évidence chez la souris.

Les résultats de l'étude de toxicité orale réitérée pendant 28 jours avec la protéine IPD083Cb montrent qu'aucune différence significative n'a été détectée après correction statistique (FDR),

quelle que soit la dose administrée. Les variations observées avant correction FDR (poids corporel, consommation alimentaire, paramètres hématologiques et biochimiques, poids relatif d'organes) sont restées dans les limites des données historiques, ne sont pas dose-dépendantes et ne sont pas corroborées par des anomalies histopathologiques. Les tests neurocomportementaux et les examens des tissus n'ont révélé aucun effet lié au traitement. Le GT PGM note que les données historiques ont été collectées sur une période de moins de 5 ans, et qui ne couvre pas la période de réalisation de l'étude. Toutefois, considérant que ces données historiques sont issues d'un nombre important d'études (19) réalisées sur une période significative de 4 ans précédant la date de réalisation de l'étude, le GT PGM estime qu'elles respectent les recommandations de l'OCDE établies pour une étude chronique (OECD 2002, 2014). Le GT PGM conclut qu'aucun signe de toxicité orale lié à l'administration de la protéine IPD083Cb pendant 28 jours n'a été mis en évidence chez la souris.

De ces deux études, le GT PGM conclut qu'aucune toxicité liée à une alimentation pendant 28 jours n'a été mise en évidence avec les protéines Cry1B.61.1 ou IPD083Cb.

La protéine GM-HRA présente un historique d'utilisation et d'évaluation (Mathesius *et al.* 2009; EFSA GMO Panel 2011b, 2013, 2016) qui dispense le pétitionnaire de présenter de nouvelles études de toxicité.

Concernant la protéine Cry1B.34.1, le pétitionnaire considère que la caractérisation de la protéine Cry1B.34 dans le dossier de demande d'AMM du maïs DP910521 qui a fait l'objet d'un avis favorable de l'Efsa (EFSA GMO Panel *et al.* 2024) lui permet de s'affranchir d'une analyse complète de la protéine Cry1B.34.1 synthétisée par le soja COR23134.

Les arguments du pétitionnaire sont présentés dans la section 1.2.1.

Le GT PGM demande au pétitionnaire de compléter l'analyse de la protéine Cry1B.34.1 en tant que protéine nouvellement exprimée.

Enfin, selon le règlement d'exécution (UE) n° 503/2013, le pétitionnaire doit pratiquer des études d'administration combinée de protéines lorsque la modification génétique entraîne l'expression d'au moins deux protéines dans la plante GM et lorsqu'il est constaté, dans l'état actuel des connaissances scientifiques, que des interactions (synergies ou antagonismes) pourraient poser des problèmes de sécurité.

Aussi, le GT PGM demande au pétitionnaire de considérer dans son analyse les interactions potentielles entre les nouvelles protéines exprimées Cry1B.61.1, Cry1B.34.1 et IPD083Cb, qui sont des protéines insecticides se liant à des récepteurs de surface cellulaire dans l'intestin de certains insectes cibles.

1.4.2. Analyse des nouveaux constituants autres que les protéines

Le pétitionnaire rappelle que les modifications génétiques à l'origine du soja COR23134 n'incluent pas de changements intentionnels de la composition du soja, et que l'analyse comparative de composition a permis de conclure que la composition du fourrage et des graines de soja COR23134 était comparable à celle du comparateur quasi isogénique et des variétés de référence non GM.

Le GT PGM souligne qu'aucun nouveau constituant autre que les protéines nouvellement exprimées, Cry1B.34.1, Cry1B.61.1, IPD083Cb et GM-HRA, n'a été identifié dans le soja COR23134.

1.4.3. Informations sur l'altération des teneurs en constituants « naturels » de la denrée alimentaire ou de l'aliment pour animaux

Aucune analyse n'a été réalisée par le pétitionnaire sur des denrées alimentaires ou des aliments pour animaux dérivés du soja COR23134.

Ce point n'appelle pas de commentaire de la part du GT PGM.

1.4.4. Analyse de l'aliment (denrée alimentaire ou aliment pour animaux) génétiquement modifié entier

Une étude de toxicité orale à doses répétées pendant 90 jours chez le rat a été menée en conformité avec le règlement d'exécution (UE) n° 503/2013 (UE 2013), les lignes directrices de l'Efsa (EFSA Scientific Committee 2011), la ligne directrice OCDE 408 (OCDE 2018) et les bonnes pratiques de laboratoire.

Les régimes alimentaires ont été formulés de telle sorte que trois produits issus de la transformation de la graine de soja, ont pu être testés de façon combinée : le tourteau toasté déshuilé, la farine de coques toastée et l'huile raffinée, blanchie et désodorisée (RBD).

Le GT PGM souligne la pertinence de cette combinaison de fractions alimentaires, qui permet de tester la sécurité de la graine de soja entière, ce qui est préférable à des protocoles d'étude mettant en œuvre uniquement des tourteaux déshuilés.

Ainsi, six groupes de rats mâles et femelles (16 par sexe et par groupe) ont reçu des régimes alimentaires contenant des produits issus de plantes de soja COR23134 traitées avec une substance herbicide « inhibiteur de l'ALS », de plantes de soja comparateur quasi isogénique non GM, dit « témoin », ou de trois variétés de soja de référence non GM.

Les six aliments distribués étaient composés, en poids, de :

- 30 % de tourteau toasté déshuilé, 2 % de farine de coques toastée et 2 % d'huile RBD issus du soja COR23134 (Groupe « forte dose ») ;
- 20 % de tourteau toasté déshuilé, 1 % de farine de coques toastée et 1 % d'huile RBD issus du soja COR23134 et 10 % de tourteau toasté déshuilé, 1 % de farine de coques toastée et 1 % d'huile RBD issus du soja témoin (Groupe « faible dose ») ;
- 30 % de tourteau toasté déshuilé, 2 % de farine de coques toastée et 2 % d'huile RBD issus du soja témoin (Groupe témoin) ;
- 30 % de tourteau toasté déshuilé issu du soja de référence 1, 2 % de farine de coques toastée et 2 % d'huile RBD issues du soja de référence 1 (Groupe référence 1) ;
- 30 % de tourteau toasté déshuilé issu du soja de référence 2, 2 % de farine de coques toastée et 2 % d'huile RBD issues du soja de référence 1 (Groupe référence 2) ;
- 30 % de tourteau toasté déshuilé issu du soja de référence 3, 2 % de farine de coques toastée et 2 % d'huile RBD issues de la référence 1 (Groupe référence 3).

Pour le pétitionnaire, cette étude n'a mis en évidence aucun effet indésirable considéré comme biologiquement significatif ou indicatif d'une toxicité du soja COR23134 administré pendant 90 jours chez le rat.

Cependant, le calcul de puissance de l'étude présenté par le pétitionnaire est considéré non valide par le GT PGM. Ce calcul s'appuie sur 12 paramètres biologiques, avec des tailles d'effets cibles non justifiées pour chaque paramètre biologique (par exemple, 200 % pour le cholestérol, 100 % pour la phosphatase alcaline ou 50 % pour la créatinine), reprises de la publication de Hong *et al.* (2017). De plus, cette étude ne prend pas en compte la correction de la multiplicité des tests, qui diminue la puissance de l'étude.

Le GT PGM demande au pétitionnaire de réaliser un calcul de puissance de l'étude de toxicité subchronique pendant 90 jours chez le rat avec le soja COR23134 en justifiant les tailles d'effets cibles pour chaque paramètre biologique et en prenant en compte la correction pour tests multiples.

Le GT PGM souligne le faible nombre de rats par groupe et par régime (16 rats par sexe) alors que l'Anses préconise un nombre de 20 mâles et 20 femelles par groupe (Anses 2011).

1.4.5. Conclusions de l'évaluation toxicologique

Sur la base de l'évaluation des éléments présentés, le GT PGM considère que les protéines nouvellement exprimées Cry1B.61.1, IPD083Cb et GM-HRA ne soulèvent pas de préoccupation sanitaire d'ordre toxicologique.

En revanche, en l'absence d'étude de toxicité orale à doses répétées pendant 28 jours, le GT PGM ne peut pas se prononcer sur la sécurité sanitaire de la protéine nouvellement exprimée Cry1B.34.1, qu'il considère différente de la protéine Cry1B34.

Enfin, le GT PGM n'est pas en mesure de se prononcer sur la sécurité sanitaire liée à la consommation du soja COR23134 sur la base de l'étude de toxicité orale subchronique pendant 90 jours chez le rat présente dans le dossier, en raison de l'absence de validité du calcul de puissance.

1.5. Évaluation de l'allergénicité

1.5.1. Évaluation de l'allergénicité de la (des) protéine(s) nouvellement exprimée(s)

Le potentiel allergénique des protéines Cry1B.34.1, Cry1B.61.1, IPD083Cb et GM-HRA nouvellement exprimées dans le soja COR23134 a été évalué selon les critères d'évaluation de l'allergénicité recommandés par l'Efsa (EFSA GMO Panel *et al.* 2017), à savoir :

- l'innocuité des sources de protéines exprimées dans la PGM,
- l'absence d'identités globales et locales avec les allergènes d'une banque,
- la dégradation *in vitro* des protéines exprimées par la pepsine et la trypsine,
- la thermosensibilité des protéines exprimées,
- les faibles quantités de protéines exprimées dans la PGM.

Innocuité des sources de protéines exprimées dans la PGM :

L'innocuité des sources des protéines exprimées dans le soja COR23134 a été commentée en section 1.2.1 : le GT PGM considère qu'il n'est pas suffisant de se référer à l'espèce de bactérie *B. thuringiensis* pour développer un argumentaire d'historique de sécurité sur les protéines insecticides qui en sont dérivées, Cry1B.34.1 et Cry1B.61.1. Des informations relatives aux souches sont requises.

Absence d'identités avec les allergènes, les peptides immunotoxiques et les toxines :

La recherche des peptides cœliaques potentiels qui peuvent être générés par digestion des protéines Cry1B.61.1, Cry1B.34.1, IPD083Cb et GM-HRA, a été réalisée selon une approche classique de recherche d'identités de séquences. Trois types de recherche ont été effectués : une recherche des identités de séquence strictes, une recherche des identités de séquence avec le motif térapeptidique dégénéré ELPY (Q/E/D-X1-P-X2) et une recherche de peptides tolérant jusqu'à trois mésappariements aux positions non critiques, avec des peptides cœliaques (9-mer) avérés (liste de 51 peptides dérivée de la liste étendue de Sollid *et al.* de 2020 (Sollid *et al.* 2020)). Aucun résultat positif n'a été observé pour les groupes HLA-DQ2 et HLA-DQ8, à l'exception de la protéine GM-HRA, qui peut générer un peptide AVPNWDEPV dont le térapeptide DEPV remplit les conditions de tolérance des mésappariements.

Ce peptide n'apparaissant pas dans la liste dérivée de celle de Sollid *et al.* (2020), le pétitionnaire en conclut qu'il est peu probable qu'un tel peptide puisse s'apparenter aux peptides cœliaques avérés et avoir des effets délétères sur les individus souffrant de maladie cœliaque.

Conformément au document guide de l'Efsa sur l'allergénicité (EFSA GMO Panel *et al.* 2017), le GT PGM demande au pétitionnaire de recourir à un docking moléculaire du peptide AVPNWDEPV issu de la protéine GM-HRA avec les groupes HLA-DQ2 et HLA-DQ8 afin de confirmer cette hypothèse.

Sous réserve de cette confirmation, le GT PGM considère que les protéines Cry1B.61.1, Cry1B.34.1, IPD083Cb et GM-HRA exprimées dans le soja COR23134 ne présentent pas d'identités globales ou locales avec les allergènes des banques COMPARE et AllergenOnline, ni avec des toxines avérées, ni avec les peptides immunotoxiques responsables de la maladie cœliaque.

Dégradation *in vitro* des protéines exprimées par la pepsine (SGF) et la trypsine (SIF) :

Les protéines Cry1B.61.1, Cry1B.34.1, IPD083Cb et GM-HRA exprimées dans le soja COR23134 sont rapidement dégradées dans les tests de protéolyse digestive simulée, SGF et SIF, effectués par le pétitionnaire.

Thermosensibilité des protéines Cry1B.61.1, Cry1B.34.1, IPD083Cb et GM-HRA exprimées dans le soja COR23134 :

Aucun renseignement n'est fourni par le pétitionnaire sur la capacité de résistance des protéines Cry1B.61.1, Cry1B.34.1, IPD083Cb et GM-HRA à la dénaturation thermique, et donc aux procédés de transformation alimentaire. La dénaturation thermique peut être la conséquence de certains procédés de transformation. Elle devrait être évaluée pour permettre de conclure définitivement quant à l'allergénicité potentielle de ces protéines dans les produits transformés (EFSA GMO Panel *et al.* 2017).

Le potentiel allergénique des protéines nouvellement exprimées dans le soja COR23134 paraît faible sur la base des critères d'évaluation retenus par l'Efsa (EFSA GMO Panel *et al.* 2017). Cependant, pour pouvoir conclure définitivement quant à l'allergénicité potentielle de ces protéines dans les produits transformés, le GT PGM demande au pétitionnaire de fournir une étude sur la résistance de ces différentes protéines à la dénaturation thermique.

1.5.2. Évaluation de l'allergénicité de la plante génétiquement modifiée entière

De nombreux allergènes ont été identifiés dans les graines de soja ; certains d'entre eux sont des allergènes majeurs (allergènes pour lesquels des IgE spécifiques sont présentes chez plus de la moitié des patients allergiques au soja). Le soja et ses produits dérivés sont inscrits dans la liste des allergènes à étiquetage obligatoire (Règlement (UE) n° 1169/2011 (UE 2011)).

Dans le cas où la plante est un allergène reconnu, le règlement d'exécution (UE) n° 503/2013 recommande de procéder à une analyse du répertoire des allergènes de la PGM et de son comparateur quasi isogénique, dans l'objectif de déceler une éventuelle modification de l'expression du ou des allergènes endogènes induite par l'introduction des transgènes.

L'analyse de composition effectuée par le pétitionnaire comportait 11 allergènes, allergènes majeurs pour la plupart, du soja : Gly m 1 (LTP), Gly m 3 (profiline), Gly m 4 (protéine PR10 Bet-v 1-like), Gly m 5 (globuline 7S, vicilline, b-conglycine), Gly m 6 (globuline 11S, gycinine), Gly m 7 (protéine biotinylée graine-spécifique), Gly m 8 (albumine 2S), Gly m Bd 28K (globuline 7S, vicilline), Gly m Bd 30K (cystéine protéase), Gly m TI 1 (inhibiteur trypsique de Kunitz 1) et Gly m TI 3 (inhibiteur trypsique de Kunitz 3).

L'analyse statistique des résultats montre que seul l'allergène Gly m 4 se classe en type 5 (non-équivalence probable avec les variétés de référence et non-différence avec la variété isogénique) et uniquement dans les graines de soja COR23134 non traité avec une substance herbicide « inhibiteur de l'ALS ».

Au plan clinique, la protéine Gly m 4 est fréquemment impliquée dans la sensibilisation au soja, par réactivité croisée avec des protéines PR-10 de type Bet v 1, présentes dans le pollen et divers fruits et légumes appartenant à l'ordre des Fagales. Les réactions allergiques associées sont généralement peu sévères et rarement systémiques (chocs anaphylactiques très rares) (Dramburg *et al.* 2023). C'est un allergène peu abondant dans les graines de soja et très peu abondant dans les produits à base de soja en raison de sa thermosensibilité. En outre, il est facilement dégradé par les protéases digestives (pepsine et trypsine/chymotrypsine) et se retrouve à des teneurs extrêmement réduites dans les huiles raffinées, blanchies et désodorisées.

En conclusion, les résultats présentés par le pétitionnaire et ces éléments d'évaluation supplémentaires ne permettent pas au GT PGM d'identifier une modification de l'allergénicité du soja COR23134 par rapport à son comparateur quasi isogénique ou à d'autres variétés commerciales. L'allergénicité du soja COR23134 est vraisemblablement équivalente à celle d'un soja conventionnel.

1.5.3. Propriété d'adjuvant

Les protéines Cry1B.61.1, Cry1B.34.1, IPD083Cb et GM-HRA exprimées dans le soja COR23134 ne présentent pas d'identités globales ou locales avec des toxines et les protéines Cry sont vraisemblablement dépourvues d'activité adjuvante, notamment en raison de leur concentration très faible dans les graines et de leur (quasi) absence dans les huiles commerciales (EFSA GMO Panel *et al.* 2022).

1.5.4. Conclusions de l'évaluation de l'allergénicité

Sur la base des éléments présentés par le pétitionnaire et de leur évaluation, le GT PGM conclut que :

- le potentiel allergénique des protéines exprimées dans le soja COR23134 paraît faible sur la base des critères d'évaluation retenus par l'Efsa. Cependant, l'absence, dans le dossier, de résultats concernant leur résistance à la dénaturation thermique, ne permet pas de conclure sur l'allergénicité potentielle des protéines Cry1B.61.1, Cry1B.34.1 et IPD083Cb dans les produits transformés ;
- l'allergénicité du soja COR23134 reste probablement similaire à celle d'un soja conventionnel.

1.6. Évaluation nutritionnelle

1.6.1. Évaluation nutritionnelle des denrées alimentaires génétiquement modifiées

Le pétitionnaire a conclu de l'analyse comparative que la composition des graines de soja COR23134 était comparable à celle du comparateur quasi isogénique et des variétés de référence non GM. Sur cette base, il en a déduit que le soja COR23134 devait être comparable, sur le plan nutritionnel, aux sojas conventionnels.

1.6.2. Évaluation nutritionnelle des aliments pour animaux génétiquement modifiés

Conformément au règlement d'exécution (UE) n° 503/2013, une étude nutritionnelle a été réalisée par le pétitionnaire pour tester l'hypothèse d'une équivalence, sur le plan nutritionnel, du soja COR23134 aux sojas non GM.

Les résultats de cette étude ne montrent pas de différences significatives pour la croissance, le taux de mortalité et le rendement et la composition des carcasses des poulets nourris avec des produits issus du soja COR23134 ou des produits issus du comparateur quasi isogénique non GM pendant 42 jours.

Dans le cadre de cette étude, le pétitionnaire fait référence à une étude de puissance. Cette étude n'a pas été trouvée dans le dossier mis à disposition du GT PGM. En l'absence d'étude de puissance, les conclusions de l'étude nutritionnelle ne peuvent être considérées comme valables.

Le GT PGM note qu'une étude nutritionnelle a été réalisée par le pétitionnaire pour confirmer l'hypothèse d'une équivalence, sur le plan nutritionnel, entre le soja COR23134 et des sojas non GM. Le GT PGM demande au pétitionnaire de fournir l'étude de puissance.

1.6.3. Conclusion de l'évaluation nutritionnelle

Le pétitionnaire a présenté une étude nutritionnelle chez le poulet sur laquelle le GT PGM ne peut se prononcer en l'absence de la transmission de l'étude de puissance indiquée.

2. Évaluation de l'exposition – Prévision de la quantité consommée ou de l'étendue de l'utilisation

Les produits de soja destinés à l'alimentation humaine et animale, ainsi que les tonnages de matière première produits dans l'Union européenne et le reste du monde sont indiqués en section 1.1.

Aucun changement d'exposition au soja COR23134 n'est prévu par rapport à l'exposition actuelle aux produits de soja. Le soja COR23134 et les denrées alimentaires, les aliments pour animaux et les produits transformés qui en sont issus sont censés remplacer une partie des produits similaires (incluant en grande partie des produits à base d'autres sojas GM).

Les évaluations de l'exposition alimentaire humaine et animale ont été réalisées conformément aux recommandations de l'Efsa (EFSA GMO Panel *et al.* 2023; EFSA, Gómez Ruiz, *et al.* 2019).

Consommation alimentaire des protéines nouvellement exprimées, par les animaux :

L'exposition alimentaire des animaux aux protéines nouvellement exprimées dans le soja COR23134 a été estimée en suivant les recommandations de l'Efsa (EFSA GMO Panel *et al.* 2023) relatives à la consommation de soja par les animaux d'élevage et basées sur le scénario du pire cas. Les concentrations moyennes en protéines Cry1B.34.1, Cry1B.61.1, IPD083Cb et GM-HRA dans les différents produits issus de ce soja GM ont été estimées à partir des données issues de l'étude au champ conduite en 2022 de teneurs en protéines dans les graines et le fourrage du soja COR23134 traité avec l'herbicide d'intérêt (section 1.2.2) et en appliquant les facteurs de conversion proposés par l'Efsa.

En utilisant les données de l'Efsa (EFSA GMO Panel *et al.* 2023) et ce scénario du pire cas, le pétitionnaire estime que les apports journaliers les plus élevés sont :

- pour les animaux monogastriques consommant des tourteaux de soja, chez les dindes avec un maximum par jour de 10,2 mg/kg p.c. de protéine Cry1B.34.1, 0,721 mg/kg p.c. de protéine IPD083Cb et de 0,059 mg/kg p.c. de protéine GM-HRA ;
- pour les animaux ruminants consommant du fourrage de soja, chez les vaches laitières avec un maximum de 2,38 mg/kg p.c./jour de protéine Cry1B.61.1.

Le GT PGM estime que l'évaluation de l'exposition alimentaire animale au soja COR23134 ne soulève pas de questions particulières.

Consommation alimentaire des protéines nouvellement exprimées, par l'Homme :

L'étude de l'exposition alimentaire aiguë et chronique chez l'humain aux protéines Cry1B.34.1, Cry1B.61.1, IPD083Cb et GM-HRA par la consommation de denrées provenant de soja COR23134 est réalisée selon les recommandations de l'Efsa, en utilisant le fichier mis à disposition pour réaliser les calculs des expositions alimentaires ((EFSA, Gómez Ruiz, *et al.* 2019)⁶ ; accès 6 juin 2023).

Des hypothèses conservatives sont formulées par le pétitionnaire :

- tout le soja consommé est du soja COR23134,

⁶ EFSA Tools for GMO Applications (<https://www.efsa.europa.eu/en/applications/gmo/tools>).

- les procédés de transformation des denrées n'impactent pas les concentrations en protéines exogènes Cry1B.34.1, Cry1B.61.1, IPD083Cb et GM-HRA, qui restent identiques à celles présentes dans les graines ou le pollen de soja COR23134.

Les teneurs moyennes en protéines Cry1B.34.1, Cry1B.61.1, IPD083Cb et GM-HRA dans le soja COR23134, ajustées avec les efficacités d'extraction, sont respectivement de 190 µg/g, 18 µg/g, 13 µg/g et 1,1 µg/g de masse fraîche dans les graines. La consommation d'huile, classée comme denrée ne contenant pas de protéines, n'a pas été prise en compte dans l'exposition alimentaire.

Le pétitionnaire indique que :

- pour la moyenne de la population, l'exposition alimentaire aiguë estimée la plus élevée aux protéines Cry1B.34.1, Cry1B.61.1, IPD083Cb et GM-HRA, résulte de la consommation de soja COR23134 en Roumanie par les végétariens, avec respectivement des estimations de consommation de 33,79, 3,20, 2,31 et 0,20 µg/kg p.c./jour ;
- pour les forts consommateurs, l'exposition alimentaire aiguë estimée la plus élevée aux protéines Cry1B.34.1, Cry1B.61.1, IPD083Cb et GM-HRA résulte de la consommation de soja COR23134 en France par les nourrissons, avec respectivement des estimations de consommation de 2617,46, 247,97, 179,09 et 15,15 µg/kg p.c./jour ;
- pour la moyenne de la population, l'exposition alimentaire chronique estimée la plus élevée aux protéines Cry1B.34.1, Cry1B.61.1, IPD083Cb et GM-HRA résulte de la consommation de soja COR23134 en Belgique par les enfants en bas âge (12 à 35 mois), avec respectivement des estimations de consommation de 28,55, 2,70, 1,95 et 0,16 µg/kg p.c./jour ;
- pour les forts consommateurs, l'exposition alimentaire chronique estimée la plus élevée aux protéines Cry1B.34.1, Cry1B.61.1, IPD083Cb et GM-HRA résulte de la consommation de soja COR23134 en France par les nourrissons, avec respectivement des estimations de consommation de 879,82, 83,35, 60,20 et 5,09 µg/kg p.c./jour.

Le pétitionnaire présente aussi des estimations pour la population de forts consommateurs de denrées fabriquées à partir d'isolats de protéines de soja (compléments protéinés, compléments d'acides aminés, protéines et produits protéinés destinés aux sportifs) :

- l'exposition alimentaire aiguë estimée la plus élevée aux protéines Cry1B.34.1, Cry1B.61.1, IPD083Cb et GM-HRA résulte de la consommation de soja COR23134 en Autriche par les adultes, avec respectivement des estimations de consommation de 3412,87, 323,32, 233,51 et 19,56 µg/kg p.c./jour ;
- l'exposition alimentaire chronique estimée la plus élevée aux protéines Cry1B.34.1, Cry1B.61.1, IPD083Cb et GM-HRA résulte de la consommation de soja COR23134 en Autriche par les adultes, avec respectivement des estimations de consommation de 2152,23, 203,89, 147,26 et 12,46 µg/kg p.c./jour.

Le GT PGM estime que l'évaluation de l'exposition alimentaire humaine au soja COR23134 ne soulève pas de questions particulières.

3. Caractérisation des risques

Conformément au règlement d'exécution (UE) n° 503/2013, la caractérisation des risques sanitaires présentés par les plantes, denrées alimentaires et aliments pour animaux

génétiquement modifiés doit être fondée sur les données issues de l'identification et de la caractérisation des dangers d'une part, et des données relatives à l'exposition/la consommation d'autre part. Le pétitionnaire doit veiller à l'exhaustivité de la caractérisation des risques en tenant compte de l'ensemble des éléments probants issus de plusieurs analyses, dont l'analyse moléculaire, l'analyse phénotypique, agronomique et de la composition ainsi que les études de toxicité et d'allergénicité.

Le GT PGM a formulé plusieurs demandes de compléments nécessaires à l'identification et à la caractérisation des dangers, et donc à la caractérisation des risques sanitaires. Ces demandes incluaient notamment une étude de toxicité orale pendant 28 jours avec la protéine nouvellement exprimée Cry1B.34.1, la révision de l'étude de toxicité orale subchronique pendant 90 jours chez le rat à l'aide d'un calcul de puissance valide, et des études de résistance à la dénaturation thermique des protéines Cry1B.34.1, Cry1B.61.1 et IPD083Cb pour pouvoir conclure quant à leur allergénicité potentielle.

Dans l'attente des compléments demandés, le GT PGM n'est pas en mesure de conclure sur les risques sanitaires présentés par le soja COR23134 et les produits qui en sont issus.

4. Surveillance de la denrée alimentaire ou de l'aliment pour animaux génétiquement modifiés consécutive à leur mise sur le marché

Considérant les lacunes soulignées dans la caractérisation des risques sanitaires liés aux utilisations alimentaires envisagées du soja COR23134 dans l'Union européenne et dans l'attente des compléments demandés, le GT PGM n'est pas en mesure de statuer sur la nécessité d'instaurer une surveillance de la denrée alimentaire ou de l'aliment pour animaux génétiquement modifiés consécutive à sa mise sur le marché.

5. Évaluation des risques pour l'environnement (ERE)

5.1. Introduction

L'évaluation des risques pour l'environnement tient compte des champs d'application de la demande d'AMM du soja COR23134, à savoir l'importation, la transformation et tout usage destiné à l'alimentation humaine et animale attendu d'un soja dans l'Union européenne, à l'exclusion de la culture.

5.2. Approche globale de l'ERE

L'approche globale de l'ERE définie par la directive 2001/18/CE en six étapes, s'applique pour chaque domaine de risque. Dans cette section sont développées les étapes d'identification et caractérisation des dangers ainsi que la caractérisation de l'exposition qui sont communes aux différents domaines de risque.

Identification et caractérisation des dangers :

Les résultats de la caractérisation moléculaire et de l'évaluation comparative de la composition et des caractères agronomiques et phénotypiques n'ont pas identifié de différences

biologiques autres que les traits recherchés de résistance à certains lépidoptères et de tolérance à des substances herbicides « inhibiteurs de l'ALS ». Les dangers considérés dans le cadre de l'évaluation des risques environnementaux sont donc liés à l'expression des protéines nouvellement exprimées Cry1B.34.1, Cry1B.61.1, IPD083Cb et GM-HRA.

Le GT PGM rappelle toutefois les lacunes pertinentes pour l'ERE, identifiées à l'étape de l'identification et caractérisation des dangers : la non-considération de certains environnements récepteurs, le manque d'information sur les espèces d'insectes cibles des protéines insecticides Cry1B.61.1, Cry1B.34.1, IPD083Cb, et l'absence d'évaluation de trois traits agronomiques, le nombre de jours à maturité, la verse et la déhiscence des gousses.

Caractérisation de l'exposition :

S'agissant d'une demande d'AMM pour l'importation à des fins alimentaires sans demande de culture, l'exposition de l'environnement est à considérer uniquement dans trois cas :

- une dispersion accidentelle de grains importés, lors de leur déchargement, de leur stockage ou de leur transport entre les sites d'importation et les sites de transformation ou d'utilisation,
- l'exposition aux fèces des animaux nourris avec le produit,
- l'exposition aux résidus issus des procédés industriels de transformation du produit.

Concernant les environnements récepteurs, le pétitionnaire ne prend en compte qu'une importation dans les régions de l'Union européenne de climat tempéré. Or, l'Union européenne comprend également des régions ultrapériphériques situées en zones tropicales, qui sont *a priori* plus propices à l'établissement de repousses et plantes férales de soja.

Le GT PGM demande que le pétitionnaire considère les caractéristiques environnementales particulières des régions ultrapériphériques de l'Union européenne, situées en zones tropicales, dans l'évaluation des risques environnementaux et dans les plans de surveillance présentés dans les dossiers de demande d'AMM dans l'Union européenne de plantes génétiquement modifiées.

De plus, le GT PGM demande que le pétitionnaire tienne compte de l'évolution prévisible des conditions observées sur l'ensemble du périmètre géographique de l'Union européenne du fait du changement climatique (IPCC 2023).

5.3. Domaines spécifiques de risque

5.3.1. Persistance et caractère envahissant, y compris le transfert de gènes entre plantes

Le soja cultivé, *Glycine max* (L.) Merr., a été domestiqué à partir de l'espèce sauvage *Glycine soja* Sieb. et Zucc., présente en Asie orientale. Le soja cultivé a la capacité de s'hybrider avec le soja sauvage annuel (*Glycine soja*), ce qui produit des hybrides fertiles. De manière plus rare, il peut également s'hybrider avec des espèces sauvages pérennes appartenant au genre *Glycine*. En l'état actuel des connaissances, aucune de ces espèces sauvages apparentées au soja n'est présente dans l'Union européenne.

La persistance, dans l'environnement, des transgénomes insérés dans le soja COR23134, nécessiterait (i) une suite peu probable d'événements, tels que la dispersion accidentelle des

graines, suivie de leur germination et de l'établissement de plantes capables de se reproduire, (ii) ou bien la dispersion de résidus de transformation.

La dispersion des transgènes par flux de gènes vers d'autres plantes de soja nécessiterait la présence de plantes de soja avec une floraison synchrone à proximité du site d'établissement de plantes de soja COR23134 après dispersion accidentelle de graines.

Le GT PGM rappelle que :

- le soja est majoritairement autogame (taux d'allogamie < 1 % ; (Caviness 1966)) ;
- les distances de dispersion du pollen de soja par le vent sont faibles, ce qui limite la pollinisation d'autres plants de soja et donc le risque de flux de gènes de plante à plante. Le taux de pollinisation croisée est de moins de 10 % entre plantes adjacentes et décroît fortement dans les premiers mètres : la distance maximale rapportée de dispersion du pollen est de 13 mètres (Kim *et al.* 2020) ;
- la dispersion du pollen de soja est limitée par la cléistogamie⁷.

Ces éléments indiquent que le risque de dispersion et de persistance des transgènes du soja COR23134 est faible à négligeable.

Le GT PGM demande toutefois que le pétitionnaire considère dans son évaluation des risques :

- 1) la possibilité, rapportée dans la littérature, d'établissement de plantes férales de soja dans les climats continentaux et tempérés,
- 2) l'effet du changement climatique sur le risque d'établissement de plantes de soja dans les territoires de l'Union européenne de climats actuellement tempérés,
- 3) les régions ultrapériphériques parmi les environnements récepteurs de l'Union européenne, en portant une vigilance particulière aux territoires des DROM-COM situés en zone tropicale, dont l'environnement est *a priori* plus favorable à l'établissement de plantes de soja,
- 4) l'avantage sélectif que pourrait conférer la tolérance aux substances herbicides « inhibiteurs de l'acétolactate synthase (ALS) » aux plantes de soja éventuellement disséminées dans les milieux agricoles⁸,
- 5) l'avantage sélectif que pourrait conférer l'expression de protéines insecticides aux plantes de soja COR23134 issues de dispersion accidentelle, en cas de présence d'insectes ravageurs cibles dans les environnements récepteurs de l'Union européenne.

En complément au dernier point, le GT PGM demande que le pétitionnaire renseigne les espèces d'insectes ravageurs cibles des protéines insecticides Cry1B.34.1, Cry1B.61.1 et IPD083Cb, présentes dans les environnements récepteurs de l'Union européenne.

5.3.2. Transfert de gènes de la plante à des micro-organismes

Les analyses bioinformatiques du soja COR23134 montrent qu'une recombinaison homologue entre les séquences de l'ADN-T insérées et l'ADN génomique de micro-organismes est

⁷ Reproduction par autopollinisation du fait que les fleurs ne s'ouvrent pas.

⁸ Le GT PGM note que l'utilisation de certaines substances herbicides « inhibiteurs de l'ALS » est autorisée dans l'Union européenne (<https://ephy.anses.fr/>).

improbable. Aucun pourcentage d'identité significatif n'a été identifié entre les séquences insérées et les génomes microbiens. Cela s'explique notamment par le fait que les séquences des gènes d'origine bactérienne (*cry1B.34.1* et *cry1B.61.1*) ont été modifiées pour correspondre à l'usage des codons par les plantes, et que les autres séquences nouvellement exprimées (*ipd083Cb* et *gm-hra_1*) sont d'origine végétale. En conséquence, la probabilité de transfert horizontal de ces séquences à des micro-organismes, par recombinaison homologue, est jugée très faible.

Si toutefois un transfert horizontal des gènes d'origine bactérienne se produisait, l'expression des transgènes transférés dans les bactéries réceptrices serait peu probable, non seulement en raison de l'optimisation de leur séquence pour une expression chez les plantes, mais également du fait que leur expression est sous le contrôle de promoteurs eucaryotes.

Si toutefois leur expression était rendue possible, ils pourraient conférer un avantage sélectif aux bactéries réceptrices, du fait qu'ils ont été modifiés par rapport aux gènes *cry* d'origine de *B. thuringiensis* desquels ils sont dérivés, d'une façon qui n'existe probablement pas dans l'environnement (*cry1B.34.1* étant chimérique, composé des séquences codantes d'un gène de type *cry1B* et du gène *cry1Ca1*, et rendu actif par défaut ; *cry1B.61.1* ayant été modifié par rapport au gène de type *cry1B* dont il est dérivé). Par ailleurs, compte tenu de l'existence *in natura* d'événements de recombinaisons croisées entre domaines des protéines Cry et de l'avantage sélectif que ces remaniements génétiques peuvent conférer (Chen *et al.* 2021; de Maagd, Bravo et Crickmore 2001), le risque de recombinaison entre des gènes modifiés, et éventuellement chimériques, de type *cry* du soja COR23134 et des gènes de *B. thuringiensis* naturellement présents dans l'environnement, est considéré comme non négligeable et devrait être discuté.

Le GT PGM demande que le risque, en cas de dissémination accidentelle de plantes de soja COR23134, de recombinaison des gènes *cry* modifiés, et éventuellement chimériques, du soja COR23134 avec des gènes de *B. thuringiensis* naturellement présents dans l'environnement, soit discuté.

5.3.3. Interactions entre la plante génétiquement modifiée et les organismes cibles

La culture étant exclue de la demande d'AMM du soja COR23134, le pétitionnaire considère qu'une évaluation du potentiel de sélection d'une résistance des organismes cibles aux toxines exprimées par ce soja n'est pas pertinente, conformément au préambule de la section sur les organismes cibles du document guide de l'Efsa sur l'évaluation des risques pour l'environnement associés aux PGM (EFSA GMO Panel 2010).

Le GT PGM considère toutefois que la méthode de référence d'évaluation des risques en six étapes, préconisée par l'Efsa dans ce document guide conformément à la directive 2001/18/CE (CE 2001), devrait être appliquée pour conclure à une caractérisation formelle de ce risque. Cela inclut l'identification et la caractérisation des dangers, indépendamment de la caractérisation de l'exposition ou probabilité que ce danger ne se produise.

Le GT PGM demande au pétitionnaire :

- 1) de renseigner précisément les organismes cibles des protéines insecticides Cry1B.34.1, Cry1B.61.1 et IPD083Cb exprimées dans le soja COR23134 selon leur spectre d'action, et d'indiquer leurs aires de répartition actuelles, parmi les**

zones prévisibles de culture du soja COR23134 et parmi les environnements récepteurs de l'Union européenne, incluant les régions ultrapériphériques,

- 2) d'analyser les possibles conséquences d'une potentielle introduction fortuite, dans ces environnements récepteurs de l'Union européenne, de populations d'insectes rendues résistantes à une ou plusieurs de ces protéines insecticides à la suite de la culture du soja COR23134 dans les pays cultivateurs potentiellement exportateurs, en termes de maintien et dispersion des populations résistantes, et potentielle interférence avec les moyens de lutte contre les ravageurs utilisés sur ces territoires.**

Le mode d'action précis des protéines Cry1B.61.1, Cry1B.34.1 et IPD083Cb exprimées dans le soja COR23134 n'est pas renseigné par le pétitionnaire. Il peut alors être envisagé que ces protéines ciblent les mêmes espèces sensibles. Par ailleurs, la formation d'oligomères hétérologues entre protéines Cry a été suggérée (Pardo-López, Soberón et Bravo 2013). Enfin, certaines protéines Cry sont documentées pour fonctionner en synergie (Baranek *et al.* 2020; M.K. Lee *et al.* 1996).

Aussi, le GT PGM demande au pétitionnaire de considérer dans son analyse les interactions potentielles entre les protéines Cry1B.61.1, Cry1B.34.1 et IPD083Cb.

5.3.4. Interactions entre la plante génétiquement modifiée et les organismes non-cibles

Conformément au document guide de l'Efsa (EFSA GMO Panel 2010), le pétitionnaire prend en compte trois scénarios d'exposition non intentionnelle : (i) un déversement accidentel de graines viables, (ii) une exposition aux fèces d'animaux nourris avec le soja COR23134, et (iii) une exposition aux matières organiques végétales importées ou dérivées de l'utilisation du soja COR23134.

Le GT PGM demande au pétitionnaire de compléter la caractérisation des dangers pour les organismes non-cibles, notamment en termes de modes d'action et de spécificité des protéines insecticides Cry1B.34.1, Cry1B.61.1 et IPD083Cb.

6. Plan de surveillance des effets sur l'environnement consécutive à la mise sur le marché

Les risques d'effets indésirables potentiels sur l'environnement étant considérés comme négligeables dans le contexte des utilisations prévues du soja COR23134, le pétitionnaire estime qu'il n'est pas nécessaire de procéder à une surveillance spécifique.

Le GT PGM estime que le plan de surveillance générale des effets sur l'environnement présenté est conforme aux recommandations de l'Efsa (EFSA GMO Panel 2011d).

Le GT PGM rappelle que les procédures visant à limiter les pertes et déversement de graines mentionnées dans le plan de surveillance générale des effets sur l'environnement devront être respectées par l'ensemble des opérateurs manipulant la marchandise.

Dans le cas d'événements de dispersion accidentelle de graines de soja COR23134 importées, le GT PGM estime que des mesures de gestion doivent viser à réduire le

risque de formation de repousses de soja génétiquement modifié dans l'environnement, et la surveillance doit permettre de les supprimer quand elles sont observées.

7. Informations complémentaires sur l'innocuité de la denrée alimentaire ou de l'aliment pour animaux génétiquement modifiés

Le pétitionnaire a procédé à une analyse de la littérature scientifique sur la période 2014-2024 en utilisant quatre bases de données différentes, en conformité avec les lignes directrices de l'Efsa (EFSA, Devos, et al. 2019; EFSA 2010).

La question posée est "*Do COR23134 soybean and derived food/feed products, or the intended traits (including the newly expressed proteins), have adverse effects on human and animal health and the environment in the scope of this application?*".

Suite à cette recherche, 296 publications sont identifiées dans les bases de données. *In fine*, une de ces publications a été retenue. Elle concerne la protéine IPD083Cb et n'identifie pas de danger particulier.

Le GT PGM considère que la formulation des questions posées, la recherche par mots clés, les combinaisons des termes ainsi que les bases de données utilisées par le pétitionnaire sont appropriées. Cependant, les critères de sélection appliqués ont circonscrit la revue de littérature au périmètre du soja GM COR23134.

Le GT PGM demande au pétitionnaire de prendre en compte, dans sa revue de littérature, les quatre transgènes intégrés dans le soja COR23134, indépendamment de la plante dans laquelle ils sont exprimés, pour identifier d'éventuels effets négatifs associés qui auraient pu être déjà documentés dans la littérature.

8. Conclusions du groupe de travail PGM

Ce dossier correspond à une première demande d'AMM pour l'importation, la transformation et l'alimentation humaine et animale du soja COR23134. Il ne concerne pas sa mise en culture.

Les éléments présentés dans le dossier concernant la caractérisation moléculaire du soja COR23134 sont satisfaisants.

Le soja COR23134 est équivalent aux variétés commerciales conventionnelles de référence sur le plan de la composition, hormis pour trois constituants de la graine, dont les teneurs observées ne soulèvent toutefois pas de préoccupation sanitaire. L'équivalence agronomique et phénotypique est démontrée pour huit traits ; une justification sur l'absence d'analyse ou des compléments sont attendus pour trois caractères non évalués.

Toutefois, le GT PGM ne peut se prononcer sur la sécurité sanitaire du soja COR23134 en raison :

- de l'absence d'étude de toxicité orale à doses répétées pendant 28 jours sur rongeurs pour la protéine Cry1B.34.1 ;
- de l'absence d'une étude recevable de toxicité subchronique à doses répétées pendant 90 jours chez le rat, en raison de l'absence de validité du calcul de puissance statistique ;

- de l'absence de données sur la résistance à la dénaturation thermique des protéines Cry1B.34.1, Cry1B.61.1 et IPD083Cb, ne permettant pas de conclure quant à leur allergénicité dans les produits consommés ;

Le GT PGM ne peut pas non plus se prononcer sur les risques environnementaux liés à l'importation du soja COR23134 en raison :

- du caractère incomplet de l'évaluation des risques d'établissement de plantes férales de soja, du fait de l'absence de prise en compte de la littérature scientifique montrant la capacité du soja à résister à des hivers froids, de l'absence de considération des conditions climatiques des régions ultrapériphériques de l'Union européenne et de l'absence d'évaluation des effets du changement climatique sur le risque de persistance et d'envaississement de plantes de soja dans l'Union européenne ;
- de l'absence d'analyse des avantages sélectifs que pourraient conférer la tolérance aux substances herbicides « inhibiteurs de l'enzyme acétolactate synthase (ALS) » et la résistance à certains insectes conférées par les protéines insecticides nouvellement exprimées dans le soja COR23134, Cry1B.34.1, Cry1B.61.1 et IPD083Cb, en cas de dispersion accidentelle de graines de ce soja ;
- de l'absence d'information précise sur les espèces d'insectes cibles des protéines insecticides Cry1B.34.1, Cry1B.61.1 et IPD083Cb et leurs aires de répartition dans les environnements récepteurs de l'Union européenne, incluant ses régions ultrapériphériques ;
- de l'absence de caractérisation suffisante du mode d'action et de la spécificité des protéines insecticides exprimées, Cry1B.34.1, Cry1B.61.1 et IPD083Cb, qui permettrait d'appréhender les effets éventuels sur les organismes non-cibles.

Au vu de ces éléments, **le GT PGM ne peut pas se prononcer sur la sécurité sanitaire et environnementale du soja COR23134.**

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) endosse les conclusions du GT PGM, qui considère qu'en l'absence de certaines données déterminantes, il ne peut se prononcer sur la sécurité sanitaire et environnementale liée à l'utilisation du soja COR23134 et de ses produits dérivés dans l'alimentation humaine ou animale.

Considérant que des études ou données complémentaires pourraient être versées au dossier par le pétitionnaire à la demande de l'Efsa, le présent avis ne préjuge pas de conclusions finales qui pourraient être rendues ultérieurement par l'Anses au vu d'un dossier complété.

Gilles SALVAT

MOTS-CLÉS

OGM, PGM, soja COR23134, résistance à des insectes, lépidoptères, tolérance à des herbicides, herbicides inhibiteurs de l'acétolactate synthase, *cry1B.34.1*, *cry1B.61.1*, *ipd083Cb*, *gm-hra_1*, ALS.

GMO, GM plant, soybean COR23134, insect resistance, lepidoptera, herbicide tolerance, acetolactate synthase inhibiting herbicides, *cry1B.34.1*, *cry1B.61.1*, *ipd083Cb*, *gm-hra_1*, ALS.

BIBLIOGRAPHIE

- AFSI. 2022. AFSI Crop Composition Database, Version 9.0. International Life Sciences Institute, <https://www.cropcomposition.org/>.
- AgbioInvestor. 2025. *Global GM Crop Area Review*. <https://qm.agbioinvestor.com/downloads>, 40 p.
- Alms, J., S. A. Clay, D. Vos et M. Moechnig. 2016. "Corn Yield Loss Due to Volunteer Soybean." *Weed Science* 64 (3): 495-500. <https://doi.org/10.1614/WS-D-16-00004.1>.
- Anses. 2011. *Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. 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*. (Maisons-Alfort: Anses), 8 p.
- Anses. 2023. *Extrait de l'avis du 8 septembre 2023 relatif à une demande d'autorisation de mise sur le marché, au titre du Règlement (CE) n°1829/2003, du maïs génétiquement modifié DP910521 développé pour être tolérant au glufosinate-ammonium et pour être résistant à certains lépidoptères, pour l'importation, la transformation ainsi que l'utilisation en alimentation humaine et animale de cet OGM (dossier n° EFSA-GMO-NL-2022-174)*. (Maisons-Alfort: Anses), 29 p.
- Anses. 2025a. *Avis relatif à l'élaboration de VTR long terme par voie orale pour les isoflavones. Saisine 2022-SA-0221*. (Maisons-Alfort: Anses), 25 p.
- Anses. 2025b. *Avis relatif à une demande d'évaluation du risque sanitaire de la consommation d'aliments contenant des isoflavones. Saisine 2022-SA-0221*. (Maisons-Alfort: Anses), 54 p.
- Baranek, J., B. Pogodziński, N. Szipluk et A. Zielezinski. 2020. "TOXiTAXi: a web resource for toxicity of *Bacillus thuringiensis* protein compositions towards species of various taxonomic groups." *Scientific Reports* 10:1967. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-75932-7>.
- Barteaux, E. N. et E. G. Lamb. 2022. "Elk (*Cervus elaphus*) grazing reduces volunteer soybean density." *Canadian Journal of Plant Science* 102 (2): 465-467. <https://doi.org/10.1139/cjps-2021-0135>.
- Bravo, A., S. S. Gill et M. Soberon. 2007. "Mode of action of *Bacillus thuringiensis* Cry and Cyt toxins and their potential for insect control." *Toxicon* 49 (4): 423-35. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2006.11.022>.

- Caviness, C. E. 1966. "Estimates of natural crosspollination in Jackson soybeans in Arkansas." *Crop Science* 6 (2): 211-212. <https://doi.org/10.2135/cropsci1966.0011183X000600020034x>.
- CE. 2001. "Directive 2001/18/CE du Parlement européen et du Conseil du 12 mars 2001 relative à la dissémination volontaire d'organismes génétiquement modifiés dans l'environnement et abrogeant la directive 90/220/CEE du Conseil." *Journal officiel de l'Union européenne* L106: 1-139.
- Chen, D., W. J. Moar, A. Jerga, A. Gowda, J. S. Milligan, E. C. Bretsnyder, T. J. Rydel, J. A. Baum, A. Semeao, X. Fu, V. Guzov, K. Gabbert, G. P. Head et J. A. Haas. 2021. "Bacillus thuringiensis chimeric proteins Cry1A.2 and Cry1B.2 to control soybean lepidopteran pests: New domain combinations enhance insecticidal spectrum of activity and novel receptor contributions." *PLoS One* 16(6): e0249150: 21 pp. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0249150>.
- de Maagd, R. A., A. Bravo et N. Crickmore. 2001. "How *Bacillus thuringiensis* has evolved specific toxins to colonize the insect world." *Trends in Genetics* 17 (4): 193-199. [https://doi.org/10.1016/S0168-9525\(01\)02237-5](https://doi.org/10.1016/S0168-9525(01)02237-5).
- Dramburg, S., C. Hilger, A. F. Santos, L. de Las Vecillas, R. C. Aalberse, N. Acevedo, L. Aglas, F. Altmann, K. L. Arruda, R. Asero, B. Ballmer-Weber, D. Barber, K. Beyer, T. Biedermann, M. B. Bilo, S. Blank, P. P. Bosshard, H. Breiteneder, H. A. Brough, M. Bublin, D. Campbell, L. Caraballo, J. C. Caubet, G. Celi, M. D. Chapman, M. Chruscz, A. Custovic, R. Czolk, J. Davies, N. Douladiris, B. Eberlein, M. Ebisawa, A. Ehlers, P. Eigenmann, G. Gadermaier, M. Giovannini, F. Gomez, R. Grohman, C. Guillet, C. Hafner, R. G. Hamilton, M. Hauser, T. Hawranek, H. J. Hoffmann, T. Holzhauser, T. Iizuka, A. Jacquet, T. Jakob, B. Janssen-Weerts, U. Jappe, M. Jutel, T. Kalic, S. Kamath, S. Kesphohl, J. Kleine-Tebbe, E. Knol, A. Knulst, J. R. Konradsen, P. Korošec, A. Kuehn, G. Lack, T. M. Le, A. Lopata, O. Luengo, M. Mäkelä, A. M. Marra, C. Mills, M. Morisset, A. Muraro, A. Nowak-Wegrzyn, R. Nugraha, M. Ollert, K. Palosuo, E. A. Pastorello, S. U. Patil, T. Platts-Mills, A. Pomés, P. Poncet, E. Potapova, L. K. Poulsen, C. Radauer, S. Radulovic, M. Raulf, P. Rougé, J. Sastre, S. Sato, E. Scala, J. M. Schmid, P. Schmid-Grendelmeier, D. Schrama, H. Sénéchal, C. Traidl-Hoffmann, M. Valverde-Monge, M. van Hage, R. van Ree, K. Verhoeckx, S. Vieths, M. Wickman, J. Zakzuk, P. M. Matricardi et K. Hoffmann-Sommergruber. 2023. "EAACI Molecular Allergology User's Guide 2.0." *Pediatr Allergy Immunol* 34 Suppl 28:e13854. <https://doi.org/10.1111/pai.13854>.
- EFSA. 2010. "Application of systematic review methodology to food and feed safety assessments to support decision making." *EFSA Journal* 8 (6): 1637. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2010.1637>.
- EFSA, Y. Devos, I. Muñoz-Guajardo, F. Álvarez et J. Glanville. 2019. "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* 16 (4): 1614E. <https://doi.org/10.2903/sp.efsa.2019.EN-1614>.
- EFSA, J.Á. Gómez Ruiz, J.-L. Bresson, T. Frenzel et C. Paoletti. 2019. "Human dietary exposure assessment to newly expressed proteins in GM foods." *EFSA Journal* 17(7):5802: 18 pp. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2019.5802>.
- EFSA GMO Panel. 2010. "Scientific opinion on statistical considerations for the safety evaluation of GMOs." *EFSA Journal* 8(1):1250: 59 pp. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2010.1250>.
- EFSA GMO Panel. 2011a. "Guidance document on selection of comparators for the risk assessment of GM plants." *EFSA Journal* 9(5):2149: 21 pp. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2011.2149>.

- EFSA GMO Panel. 2011b. "Scientific Opinion on application (EFSA-GMO-UK-2007-43) for the placing on the market of herbicide tolerant genetically modified soybean 356043 for food and feed uses, import and processing under Regulation (EC) No 1829/2003 from Pioneer." *EFSA Journal* 9(7):2310: 40 pp. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2011.2310>.
- EFSA GMO Panel. 2011c. "Scientific opinion on guidance for risk assessment of food and feed from genetically modified plants." *EFSA Journal* 9 (5): 2150: 37 pp. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2011.2150>.
- EFSA GMO Panel. 2011d. "Scientific Opinion on guidance on the Post-Market Environmental Monitoring (PMEM) of genetically modified plants." *EFSA Journal* 9 (8): 2316: 40 pp.
- EFSA GMO Panel. 2013. "Scientific Opinion on application EFSA-GMO-NL-2007-45 for the placing on the market of herbicide-tolerant, high-oleic acid, genetically modified soybean 305423 for food and feed uses, import and processing under Regulation (EC) No 1829/2003 from Pioneer." *EFSA Journal* 11(12):3499: 35 pp. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2022.7044>.
- EFSA GMO Panel. 2015. "Guidance on the agronomic and phenotypic characterisation of genetically modified plants." *EFSA Journal* 13(6):4128: 44 pp. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2015.4128>.
- EFSA GMO Panel. 2016. "Scientific Opinion on an application by Pioneer (EFSA-GMO-NL-2007-47) for the placing on the market of the herbicide-tolerant, high-oleic acid, genetically modified soybean 305423 × 40-3-2 for food and feed uses, import and processing under Regulation (EC) No 1829/2003." *EFSA Journal* 14(8):4566: 31 pp. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2016.4566>.
- EFSA GMO Panel, E. Mullins, J.-L. Bresson, T. Dalmay, I.C. Dewhurst, M.M. Epstein, L. G. Firbank, P. Guerche, J. Hejatko, F.J. Moreno, H. Naegeli, F. Nogué, N. Rostoks, J.J. Sánchez Serrano, G. Savoini, E. Veromann, F. Veronesi, A. F. Dumont et M. Ardizzone. 2023. "Animal dietary exposure in the risk assessment of feed derived from genetically modified plants." *EFSA Journal* 21(1):7732: 25 pp. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2023.7732>.
- EFSA GMO Panel, E. Mullins, J.-L. Bresson, T. Dalmay, I.C. Dewhurst, M.M. Epstein, L. G. Firbank, P. Guerche, J. Hejatko, H. Naegeli, F.J. Moreno, F. Nogué, N. Rostoks, J. J. Sánchez Serrano, G. Savoini, E. Veromann, F. Veronesi, M. Ardizzone, G. De Sanctis, A. F. Dumont, A. Gennaro, J.A. Gómez Ruiz, P. Grammatikou, T. Goumpelis, P. Lenzi, A. Lewandowska, A.M. Camargo, F.M. Neri, P. Piffanelli, T. Raffaello et K. Xiftou. 2024. "Assessment of genetically modified maize DP910521 (application GMFF-2021-2473)." *EFSA Journal* 22 (8): e8887. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2024.8887>.
- EFSA GMO Panel, E. Mullins, J.-L. Bresson, T. Dalmay, I.C. Dewhurst, M.M. Epstein, L. G. Firbank, P. Guerche, J. Hejatko, H. Naegeli, F. Nogué, N. Rostoks, J.J. Sánchez Serrano, G. Savoini, E. Veromann, F. Veronesi, A. F. Dumont et F.J. Moreno. 2022. "Scientific Opinion on development needs for the allergenicity and protein safety assessment of food and feed products derived from biotechnology." *EFSA Journal* 20(1):7044: 38 pp. <https://doi.org/doi.org/10.2903/j.efsa.2022.7044>.
- EFSA GMO Panel, H. Naegeli, A.N. Birch, J. Casacuberta, A. De Schrijver, M.A. Gralak, P. Guerche, H. Jones, B. Manachini, A. Messéan, E.E. Nielsen, F. Nogué, C. Robaglia, N. Rostoks, J. Sweet, C. Tebbe, F. Visioli, J-M. Wal, P. Eigenmann, M. Epstein, K. Hoffmann-Sommergruber, F. Koning, M. Lovik, C. Mills, F.J. Moreno, H. van Loveren, R. Selb et A. Fernandez Dumont. 2017. "Guidance on allergenicity assessment of genetically modified plants." *EFSA Journal* 15 (6): e04862. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2017.4862>.
- EFSA Scientific Committee. 2011. "Guidance on conducting repeated-dose 90-day oral toxicity study in rodents on whole food/feed. ." *EFSA Journal* 9(12):2348: 21 pp. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2011.2438>.

- Gómez, I., J. Sánchez, C. Muñoz-Garay, V. Matus, S. S. Gill, M. Soberón et A. Bravo. 2014. "*Bacillus thuringiensis* Cry1A toxins are versatile proteins with multiple modes of action: Two distinct pre-pores are involved in toxicity." *Biochemical Journal* 459 (2): 383-396. <https://doi.org/10.1042/BJ20131408>.
- Heuzé, V., G. Tran, P. Nozière, M. Lessire et F. Lebas. 2017. Soybean seeds. Feedipedia, a programme by INRAE, CIRAD, AFZ and FAO. <https://feedipedia.org/node/42> Last updated on July 4, 2017.
- Hong, B., Y. Du, P. Mukerji, J. M. Roper et L. M. Appenzeller. 2017. "Safety assessment of food and feed from GM crops in Europe: Evaluating EFSA's alternative framework for the rat 90-day feeding study." *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 65 (27): 5545-5560. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.7b01492>.
- IPCC. 2023. *Climate Change 2023: Synthesis Report. Contribution of Working Groups I, II and III to the Sixth Assessment Report of the Intergovernmental Panel on Climate Change*. IPCC (Geneva, Switzerland), 184 pp.
- Jurat-Fuentes, J. L. et N. Crickmore. 2017. "Specificity determinants for Cry insecticidal proteins: Insights from their mode of action." *Journal of Invertebrate Pathology* 142: 5-10. <https://doi.org/10.1016/j.jip.2016.07.018>.
- Kim, D. Y., M. S. Eom, H. J. Kim, E. M. Ko, I. S. Pack, J. H. Park, K. W. Park, K. H. Nam, S. D. Oh, J. K. Kim, J. S. Seo et C. G. Kim. 2020. "Gene flow from transgenic soybean, developed to obtain recombinant proteins for use in the skin care industry, to non-transgenic soybean." *Applied Biological Chemistry* 63 (1). <https://doi.org/10.1186/s13765-020-00550-w>.
- Lee, Kathleen Y., Jeffrey Townsend, James Tepperman, Margaret Black, C. F. Chui, Barbara Mazur, Pamela Dunsmuir et John Bedbrook. 1988. "The molecular basis of sulfonylurea herbicide resistance in tobacco." *The EMBO Journal* 7 (5): 1241-1248. <https://doi.org/10.1002/j.1460-2075.1988.tb02937.x>.
- Lee, M. K., A. Curtiss, E. Alcantara et D. H. Dean. 1996. "Synergistic effect of the *Bacillus thuringiensis* toxins CryIAa and CryIAc on the gypsy moth, *Lymantria dispar*." *Appl Environ Microbiol* 62 (2): 583-6. <https://doi.org/10.1128/aem.62.2.583-586.1996>.
- Liu, L., E. Schepers, A. Lum, J. Rice, N. Yalpani, R. Gerber, N. Jimenez-Juarez, F. Haile, A. Pascual, J. Barry, X. Qi, A. Kassa, M. J. Heckert, W. Xie, C. Ding, J. Oral, M. Nguyen, J. Le, L. Procyk, S. H. Diehn, V. C. Crane, H. Damude, C. Pilcher, R. Booth, L. Liu, G. Zhu, T. M. Nowatzki, M. E. Nelson, A. L. Lu et G. Wu. 2019. "Identification and evaluations of novel insecticidal proteins from plants of the class Polypodiopsida for crop protection against key lepidopteran pests." *Toxins* 11 (7). <https://doi.org/10.3390/toxins11070383>.
- Mathesius, C. A., J. F. Barnett, R. F. Cressman, J. Ding, C. Carpenter, G. S. Ladics, J. Schmidt, R. J. Layton, J. X. Q. Zhang, L. M. Appenzeller, G. Carlson, S. Ballou et B. Delaney. 2009. "Safety assessment of a modified acetolactate synthase protein (GM-HRA) used as a selectable marker in genetically modified soybeans." *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 55 (3): 309-320. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2009.08.003>.
- OCDE. 2008. *Essai n° 407: Toxicité orale à doses répétées - pendant 28 jours sur les rongeurs*. (Paris). <https://doi.org/10.1787/9789264070691-fr>, 16 pp.
- OCDE. 2018. *Essai n° 408: Toxicité orale à doses répétées - rongeurs: 90 jours*. <https://doi.org/10.1787/9789264070714-fr>, 18 pp.
- OECD. 2002. *Guidance Notes for Analysis and Evaluation of Chronic Toxicity and Carcinogenicity Studies*. OECD (Paris: OECD publishing). <https://doi.org/10.1787/9789264078499-en>, 112 pp.
- OECD. 2012. *Revised consensus document on compositional considerations for new varieties of soybean [Glycine max (L.) Merr.] Key food and feed nutrients, anti-nutrients, toxicants and allergens*. 48 pp.

- OECD. 2014. *Guidance Document 116 on the Conduct and Design of Chronic Toxicity and Carcinogenicity Studies, Supporting Test Guidelines 451, 452 and 453: Second edition.* OECD (Paris: OECD publishing). <https://doi.org/10.1787/9789264221475-en>, 156 pp.
- Pardo-López, L., M. Soberón et A. Bravo. 2013. "Bacillus thuringiensis insecticidal three-domain Cry toxins: mode of action, insect resistance and consequences for crop protection." *FEMS Microbiology Reviews* 37 (1): 3-22. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2012.00341.x>.
- Soberón, M., R. Monnerat et A. Bravo. 2018. "Mode of Action of Cry Toxins from Bacillus thuringiensis and Resistance Mechanisms." Dans *Microbial Toxins*, édité par B. Stiles, A. Alape-Girón, J. D. Dubreuil, M. Mandal et P. Gopalakrishnakone, 15-27. Dordrecht: Springer Netherlands.
- Sollid, L. M., J. A. Tye-Din, S. W. Qiao, R. P. Anderson, C. Gianfrani et F. Koning. 2020. "Update 2020: nomenclature and listing of celiac disease-relevant gluten epitopes recognized by CD4+ T cells." *Immunogenetics* 72 (1-2): 85-88. <https://doi.org/10.1007/s00251-019-01141-w>.
- Tabashnik, B. E., M. Zhang, J. A. Fabrick, Y. Wu, M. Gao, F. Huang, J. Wei, J. Zhang, A. Yelich, G. C. Unnithan, A. Bravo, M. Soberón, Y. Carrière et X. Li. 2015. "Dual mode of action of Bt proteins: Protoxin efficacy against resistant insects." *Scientific Reports* 5. <https://doi.org/10.1038/srep15107>.
- Theodoro, J.G.C., G.M.P. Oliveira, S.T. Santos, F.N. Paduan, R.P. Alberti, L.G. Lofrano et J.B. Osipe. 2018. "Herbicidas utilizados em milho no controle de soja voluntária." *Revista Brasileira de Herbicidas* 17 (4). <https://doi.org/10.7824/rbh.v17i4.616>.
- UE. 2011. "Règlement (UE) n° 1169/2011 du Parlement Européen et du Conseil du 25 octobre 2011 concernant l'information des consommateurs sur les denrées alimentaires, modifiant les règlements (CE) n° 1924/2006 et (CE) n° 1925/2006 du Parlement européen et du Conseil et abrogeant la directive 87/250/CEE de la Commission, la directive 90/496/CEE du Conseil, la directive 1999/10/CE de la Commission, la directive 2000/13/CE du Parlement européen et du Conseil, les directives 2002/67/CE et 2008/5/CE de la Commission et le règlement (CE) n° 608/2004 de la Commission." *Journal officiel de l'Union européenne* L304: 18-63.
- UE. 2013. "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." *Journal officiel de l'Union européenne* L157: 1-48.
- York, A. C., J. B. Beam et A. S. Culpepper. 2005. "Weed science: Control of volunteer glyphosate-resistant soybean in cotton." *Journal of Cotton Science* 9 (2): 102-109.

CITATION SUGGÉRÉE

Anses. (2025). Avis relatif à une demande d'autorisation de mise sur le marché, au titre du règlement (CE) n° 1829/2003, du soja génétiquement modifié COR23134 développé pour être résistant à certains lépidoptères et tolérant aux substances herbicides « inhibiteurs de l'enzyme acétolactate synthase (ALS) », pour l'importation, la transformation ainsi que l'utilisation en alimentation humaine et animale de cet OGM. Saisine 2024-SA-0181 (Dossier n°GMFF-2023-21132). Maisons-Alfort : Anses, 44 p.

ANNEXE – COMMENTAIRES TRANSMIS À LA DGAL LE 5 MARS 2025



Commentaires de l'Anses sur le dossier GMFF-2023-21132
Saisine n° 2024-SA-0181

Annexe

Commentaires de l'Anses à destination de la DGAI pour transmission à l'Efsa

dans le cadre de la saisine relative au dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché, au titre du règlement (CE) n° 1829/2003, du soja génétiquement modifié COR23134 développé pour être résistant à certains lépidoptères, pour l'importation, la transformation ainsi que l'utilisation en alimentation humaine et animale de cet OGM

Les commentaires émis par le groupe de travail « Évaluation des risques sanitaires et environnementaux des plantes génétiquement modifiées » (GT PGM) de l'Anses sur la saisine n° 2024-SA-0181 se basent uniquement sur le dossier initial du pétitionnaire (GMFF-2023-21132) validé par l'Efsa.

1. Identification et caractérisation des dangers

1.1. Informations concernant les plantes réceptrices ou (le cas échéant) parentales

La section sur la description des caractéristiques du soja (*Glycine max*. L.) en lien avec sa capacité de dissémination est insuffisamment développée dans le dossier. En particulier, les articles mentionnant la possibilité d'établissement de repousses ou de plantes férales ne sont pas cités.

Le GT PGM reconnaît que le soja n'est pas une espèce tolérante au gel. Par ailleurs, les semences ne présentent que très rarement de dormance, et seulement dans certaines conditions environnementales. Cependant, des repousses de soja peuvent être observées en Amérique du Nord (Alms *et al.* 2016; Barteaux et Lamb 2022; York, Beam et Culpepper 2005). En particulier, une étude menée dans l'état du Manitoba au Canada (climat continental à hivers froids) rapporte la présence de repousses de soja au printemps dans des parcelles cultivées. Ces repousses seraient issues des graines contenues dans les gousses qui restent attachées à la base des plantes ou tombent au sol après la récolte (Barteaux et Lamb 2022). L'établissement de repousses ou de plantes férales de soja dans les climats tempérés et continentaux semble donc possible, bien que peu documenté dans la littérature. Il semble plus fréquent en climat subtropical, par exemple au Brésil (Theodoro *et al.* 2018).

Le GT PGM demande que le pétitionnaire prenne en compte la littérature scientifique disponible et évalue la possibilité d'établissement de repousses ou de plantes férales de soja dans les climats tempérés et continentaux représentatifs de l'Union européenne continentale ainsi qu'en climat subtropical, pertinent pour certaines régions ultrapériphériques¹ de l'Union européenne.

¹ Les régions ultrapériphériques (RUP) sont les territoires de l'Union européenne situés hors du continent européen. Les décisions de l'Union européenne y sont appliquées. Les RUP françaises regroupent l'ensemble des départements et régions d'outre-mer (DROM) – Guadeloupe, Guyane, Martinique, La Réunion, Mayotte – ainsi que la collectivité d'outre-mer (COM) Saint-Martin.

Commentaires de l'Anses sur le dossier GMFF-2023-21132
Saisine n° 2024-SA-0181

1.2. Caractérisation moléculaire

1.2.1. Informations concernant la modification génétique

Le GT PGM demande au pétitionnaire de compléter la section 1.2.1.3. conformément au règlement d'exécution (UE) n° 503/2013 (European Union 2013), ce qui devrait inclure en particulier :

- la source, c'est-à-dire la souche de *Bacillus thuringiensis* (*Bt*) d'origine, du gène de la classe de *cry1B* duquel est dérivé le gène *cry1B.61.1*, accompagnée d'informations documentant son historique d'utilisation sûre, considérant le peu de pertinence des informations données par le pétitionnaire au niveau de l'espèce *B. thuringiensis*,
- la modification effectuée dans le gène *cry1B.61.1* par rapport à la séquence d'origine dans l'organisme donneur et sa fonction.

Par ailleurs, le pétitionnaire revendique une équivalence fonctionnelle entre la protéine insecticide Cry1B.34.1 exprimée par le soja COR23134 et la protéine Cry1B.34 exprimée par le maïs DP910521, dont la demande d'autorisation de mise sur le marché a fait l'objet d'une évaluation favorable par l'Efsa (EFSA GMO Panel *et al.* 2024). La protéine Cry1B.34.1 est tronquée de 484 acides aminés à son extrémité C-terminale par rapport à la protéine Cry1B.34. La séquence tronquée code un domaine de formation de cristal. Le clivage de ce domaine se produit naturellement dans l'intestin moyen des insectes avant activation de la protéine insecticide (Bravo, Gill et Soberón 2007). La protéine Cry1B.34.1 constituerait donc la version biologiquement active de la « protoxine » Cry1B.34. Considérant que le domaine tronqué ne joue pas de rôle dans la toxicité pour l'insecte de la protéine, et après avoir vérifié que la réponse biologique de l'insecte sensible *Spodoptera frugiperda* aux deux protéines était similaire, le pétitionnaire considère approprié de se référer aux conclusions de l'évaluation des risques de Cry1B.34 par l'Efsa (EFSA GMO Panel *et al.* 2024) dans le reste du dossier.

Considérant que la protéine Cry1B.34.1 est tronquée de 484 acides aminés par rapport à la protéine Cry1B.34, et qu'elle en serait au mieux une version biologiquement active par défaut, le GT estime que la protéine Cry1B.34.1 devrait être évaluée comme une protéine nouvellement exprimée (voir section 1.4).

Concernant la modification génétique et sa fonction, le GT PGM demande au pétitionnaire :

- de préciser la fonction recherchée par la modification effectuée dans la séquence codante de *cry1B.34.1* par rapport à *cry1B.34*,
- de discuter de possibles différences de mécanismes d'action entre protoxine (ici, Cry1B.34) et toxine active (ici, Cry1B.34.1), comme suggéré par le modèle du double mode d'action selon lequel les protoxines sont également capables de se lier à des récepteurs de type cadhéchine et d'induire une certaine toxicité par la formation de pores particuliers (Soberón, Monnerat et Bravo 2018; Tabashnik *et al.* 2015; Gómez *et al.* 2014),
- de discuter du potentiel désavantage d'exprimer des toxines actives par rapport à ce double mode d'action permis par l'expression des protoxines, qui ralentirait l'évolution de la résistance (Tabashnik *et al.* 2015; Soberón, Monnerat et Bravo 2018),
- de discuter d'une éventuelle réduction de spécificité chez la toxine active par défaut par rapport à la protoxine, considérant que l'activation de la protoxine nécessite une série d'étapes (dont la solubilisation du cristal et le clivage par des protéases spécifiques au sein de l'intestin moyen des insectes sensibles), qui contribuent à différents degrés à la spécificité d'action des protéines Cry (Jurat-Fuentes et Crickmore 2017).

Commentaires de l'Anses sur le dossier GMFF-2023-21132
Saisine n° 2024-SA-0181

1.2.2. Informations concernant la plante génétiquement modifiée

Le GT PGM demande au pétitionnaire de compléter la section 1.2.2.1. conformément au règlement d'exécution (UE) n° 503/2013 (European Union 2013), en précisant notamment la fonction attendue des protéines nouvellement exprimées Cry1B.61.1, Cry1B.34.1, IPD083Cb en termes d'espèces d'insectes ciblés.

1.2.3. Informations complémentaires sur la plante génétiquement modifiée requises aux fins de l'évaluation de la sécurité pour l'environnement

Les informations mises à disposition dans le dossier initial du pétitionnaire pour cette section n'appellent pas de commentaire de la part du GT PGM.

1.2.4. Conclusions sur la caractérisation moléculaire

Le GT PGM renvoie aux commentaires des sections 1.2.1. et 1.2.2. concernant la caractérisation moléculaire.

1.3. Analyse comparative

1.3.1. à 1.3.3.

Les informations mises à disposition dans le dossier initial du pétitionnaire pour cette section n'appellent pas de commentaire de la part du GT PGM.

1.3.4. Analyse comparative de la composition

L'analyse comparative de la composition a mis en évidence des différences statistiquement significatives entre le soja COR23134 et son comparateur quasi isogénique non GM et une absence d'équivalence avec les variétés commerciales de référence non GM pour trois constituants (la vitamine B5, l'acide gras C17:0 et l'allergène Gly m 4). Conformément au règlement d'exécution (UE) n° 503/2013 (European Union 2013), le pétitionnaire a conduit des études supplémentaires pour évaluer la pertinence biologique de ces différences et absences d'équivalence et estimer leur impact potentiel en termes de sécurité sanitaire des denrées alimentaires et aliments pour animaux issus du soja COR23134.

Au cours de ces études, le pétitionnaire a eu recours à des intervalles de tolérance construits à partir de bases de données internes. Les documents décrivant la construction de ces intervalles de tolérance à partir de ces bases de données internes (PHI-R021-Y23 et PHI-R061-Y17) ne sont pas présents dans le dossier mis à disposition.

Le GT PGM demande au pétitionnaire de fournir les documents décrivant la construction d'intervalles de tolérance alternatifs à partir de bases de données internes.

Les concentrations de l'allergène Gly m 4 du soja COR23134 sont indiquées être couvertes par l'intervalle de tolérance défini dans ces bases de données. Concernant les deux autres constituants (la vitamine B5 et l'acide gras C17:0) : leurs gammes de concentrations mesurées dans le soja COR23134 dépassent les intervalles de tolérance issus de ces bases de données internes. Le pétitionnaire a alors recours à la littérature scientifique. Pour la vitamine B5, il s'appuie sur un livre de 1950, non fourni parmi les références du dossier, pour couvrir les concentrations mesurées dans le soja COR23134. Sans plus d'arguments, il conclut à l'absence de pertinence, en termes de sécurité sanitaire, des différences statistiquement significatives de composition mesurées entre le soja COR23134 et son comparateur quasi isogénique non GM et de l'absence d'équivalence observée entre le soja COR23134 et les variétés de référence non GM.

Commentaires de l'Anses sur le dossier GMFF-2023-21132
Saisine n° 2024-SA-0181

Le GT PGM note un manque de rigueur dans le raisonnement utilisé reposant sur des données de la littérature générées dans des conditions différentes de celles appliquées dans les essais mis en œuvre conformément au règlement d'exécution (UE) n° 503/2013 (European Union 2013).

1.3.5. Analyse comparative des caractéristiques agronomiques et phénotypiques

Les données agronomiques et phénotypiques ont été analysées selon un modèle mixte, comme recommandé par l'Efsa (EFSA GMO Panel 2010, 2011, 2015). Cependant, au-dessus d'un certain seuil d'uniformité des données entre les sites et les génotypes, le pétitionnaire estime qu'aucune analyse statistique ne doit être effectuée.

Selon le pétitionnaire, les données recueillies pour trois sur 11 des traits agronomiques évalués (le nombre de jours à maturité, la verse et la déhiscence des gousses) ont dépassé ce seuil d'uniformité. Elles n'ont donc pas fait l'objet d'analyse statistique.

Le GT PGM demande au pétitionnaire de mieux justifier l'absence d'analyse statistique pour ces trois traits, ou d'en compléter l'analyse.

1.3.6. Effets de la transformation

Les informations mises à disposition dans le dossier initial du pétitionnaire pour cette section n'appellent pas de commentaire de la part du GT PGM.

1.3.7. Conclusions de l'analyse comparative

Le GT PGM renvoie aux commentaires de la section 1.3.5 concernant l'analyse comparative.

1.4. Évaluation de la toxicité

1.4.1. Analyse des protéines nouvellement exprimées

Le pétitionnaire considère que la caractérisation de la protéine Cry1B.34 dans le dossier de demande d'autorisation du maïs DP910521 qui a fait l'objet d'un avis favorable de l'Efsa (EFSA GMO Panel *et al.* 2024) lui permet de s'affranchir d'une analyse complète de la protéine Cry1B.34.1 du soja COR23134. Or, la protéine Cry1B.34.1 est tronquée de 484 acides aminés à son extrémité C-terminale par rapport à la protéine Cry1B.34. Selon le pétitionnaire, la séquence tronquée code un domaine de formation de cristal. Le clivage de ce domaine se produit naturellement dans l'intestin moyen des insectes avant activation de la protéine insecticide (Bravo, Gill et Soberon 2007). La protéine Cry1B.34.1 serait ainsi biologiquement active dès son expression dans la plante.

Le GT PGM demande au pétitionnaire de compléter l'analyse de la protéine Cry1B.34.1 en tant que protéine nouvellement exprimée.

Selon le règlement d'exécution (UE) n° 503/2013 (European Union 2013), le pétitionnaire doit pratiquer des études d'administration combinée de protéines lorsque la modification génétique entraîne l'expression d'au moins deux protéines dans la plante GM et lorsqu'il est constaté, dans l'état actuel des connaissances scientifiques, que des interactions (synergies ou antagonismes) pourraient poser des problèmes de sécurité.

Aussi, le GT PGM demande au pétitionnaire de considérer dans son analyse les interactions potentielles entre les nouvelles protéines Cry1B.61.1, Cry1B.34.1 et IPD083Cb.

Commentaires de l'Anses sur le dossier GMFF-2023-21132
Saisine n° 2024-SA-0181

1.4.2. à 1.4.3.

Les informations mises à disposition dans le dossier initial du pétitionnaire pour cette section n'appellent pas de commentaire de la part du GT PGM.

1.4.4. Analyse de l'aliment (denrée alimentaire ou aliment pour animaux) génétiquement modifié entier

Une étude de toxicité subchronique du soja COR23134 a été réalisée chez le rat pendant 90 jours. Chaque groupe de rats pour chacun des traitements et des sexes contient 16 individus. Le calcul de puissance de l'étude présenté par le pétitionnaire est considéré non valide par le GT PGM. Ce calcul s'appuie sur douze paramètres biologiques, avec des tailles d'effets cibles non justifiées pour chaque paramètre biologique (par exemple, 200 % pour le cholestérol, 100 % pour la phosphatase alcaline ou 50 % pour la créatinine), reprises de la publication de Hong *et al.* (2017). De plus, cette étude ne prend pas en compte la correction de la multiplicité des tests, qui diminue encore davantage la puissance.

Le GT PGM demande au pétitionnaire de réaliser un calcul de puissance de l'étude de toxicité subchronique du soja COR23134 chez le rat en justifiant les tailles d'effets cibles pour chaque paramètre biologique et en prenant en compte la correction pour tests multiples.

1.5. Évaluation de l'allergénicité

1.5.1. Évaluation de l'allergénicité des protéines nouvellement exprimées

Absence d'identités avec les allergènes, les peptides immunotoxiques et les toxines

Réactions immunitaires non-IgE-médiées (maladie coeliaque)

La recherche des peptides cœliaques potentiels qui peuvent être générés par digestion des protéines Cry1B.61.1, Cry1B.34.1, IPD083Cb et GM-HRA par une approche classique de recherche d'identités de séquences (recherche des identités de séquence strictes, des identités de séquence avec le motif tétrapeptidique dégénéré ELPY (Q/E/D-X1-P-X2) et des peptides tolérant trois mésappariements aux positions non critiques) avec des peptides cœliaques (9mer) avérés (liste de 51 peptides dérivée de la liste étendue de Sollid *et al.* de 2020 (Sollid *et al.* 2020)) n'a donné aucun résultat positif pour HLA-DQ2 et HLA-DQ8, à l'exception de la protéine GM-HRA qui peut générer un peptide AVPNWDEPV dont le tétrapeptide DEPV remplit les conditions de tolérance des mésappariements.

Ce peptide n'apparaissant pas dans la liste dérivée de celle de Sollid *et al.* (2020), le pétitionnaire en conclut qu'il est peu probable qu'un tel peptide puisse s'apparenter aux peptides cœliaques avérés et avoir des effets délétères sur les individus souffrant de maladie cœliaque.

Conformément au document guide de l'Efsa sur l'allergénicité (EFSA GMO Panel *et al.* 2017), le GT PGM demande au pétitionnaire de recourir à un docking moléculaire de ce peptide sur des HLA-DQ2 et HLA-DQ8 avérés afin de confirmer cette hypothèse.

Thermostabilité des protéines Cry1B.61.1, Cry1B.34.1, IPD083Cb et GM-HRA exprimées dans le soja COR23134

Aucun renseignement n'est fourni par le pétitionnaire sur la capacité de résistance des protéines Cry1B.61.1, Cry1B.34.1, IPD083Cb et GM-HRA à la dénaturation thermique, et donc aux procédés de transformation alimentaire. La dénaturation thermique peut être la conséquence de certains procédés de transformation. Elle devrait être évaluée pour permettre de conclure définitivement quant à l'allergénicité potentielle de ces protéines dans les produits transformés (EFSA GMO Panel *et al.* 2017).

Commentaires de l'Anses sur le dossier GMFF-2023-21132
Saisine n° 2024-SA-0181

Le potentiel allergénique des protéines nouvellement exprimées dans le soja COR23134 paraît faible sur la base des critères d'évaluation retenus par l'Efsa (EFSA GMO Panel et al. 2017). Cependant, pour pouvoir conclure définitivement quant à l'allergénicité potentielle de ces protéines dans les produits transformés, le GT PGM demande au pétitionnaire de fournir une étude sur la résistance de ces différentes protéines à la dénaturation thermique.

1.5.2. à 1.5.3

Les informations mises à disposition dans le dossier initial du pétitionnaire pour cette section n'appellent pas de commentaire de la part du GT PGM.

1.5.4. Conclusions de l'évaluation de l'allergénicité

Le GT PGM renvoie aux commentaires de la section 1.5.1 concernant l'évaluation de l'allergénicité.

1.6. Évaluation nutritionnelle

1.6.1. Évaluation nutritionnelle des denrées alimentaires génétiquement modifiées

Le pétitionnaire a réalisé une étude nutritionnelle sur poulets. Les résultats de l'étude présentés dans le dossier ne montrent pas de différences significatives entre les caractéristiques de croissance, de mortalité et de carcasse des poulets nourris avec des produits issus du soja COR23134 ou des produits issus du comparateur quasi isogénique non GM.

Dans le cadre de cette étude, le pétitionnaire fait référence à une étude de puissance. Cette étude n'a pas été trouvée dans le dossier mis à disposition du GT PGM de l'Anses. En l'absence d'étude de puissance, les conclusions de l'étude nutritionnelle ne peuvent être considérées comme valables.

Le GT PGM de l'Anses note qu'une étude nutritionnelle a été réalisée par le pétitionnaire pour confirmer l'hypothèse d'une équivalence, sur le plan nutritionnel, du soja COR23134 aux sojas non GM. Le GT PGM demande au pétitionnaire de fournir l'étude de puissance.

1.6.2. Évaluation nutritionnelle des aliments pour animaux génétiquement modifiés

Le GT PGM de l'Anses renvoie aux commentaires de la section 1.6.1.

1.6.3. Conclusion de l'évaluation nutritionnelle

Le GT PGM de l'Anses renvoie aux commentaires de la section 1.6.1 concernant l'évaluation nutritionnelle.

2. Évaluation de l'exposition – Prévision de la quantité consommée ou de l'étendue de l'utilisation

Les informations mises à disposition dans le dossier initial du pétitionnaire pour cette section n'appellent pas de commentaire de la part du GT PGM de l'Anses.

3. Caractérisation des risques

Les informations mises à disposition dans le dossier initial du pétitionnaire pour cette section n'appellent pas de commentaire de la part du GT PGM de l'Anses.

Commentaires de l'Anses sur le dossier GMFF-2023-21132
Saisine n° 2024-SA-0181

4. Surveillance de la denrée alimentaire ou de l'aliment pour animaux génétiquement modifiés consécutive à leur mise sur le marché

Les informations mises à disposition dans le dossier initial du pétitionnaire pour cette section n'appellent pas de commentaire de la part du GT PGM de l'Anses.

5. Évaluation des risques pour l'environnement (ERA)

5.1. Introduction

Les informations mises à disposition dans le dossier initial du pétitionnaire pour cette section n'appellent pas de commentaire de la part du GT PGM de l'Anses.

5.2. Approche globale de l'ERA

Commentaire sur les environnements récepteurs considérés par le pétitionnaire pour l'ERA

Le dossier ne se réfère qu'à une importation dans les régions de l'Union européenne de climat tempéré. Or, l'Union européenne comprend également des régions ultrapériphériques situées en zones tropicales *a priori* plus propices à l'établissement de repousses et plantes férales de soja. C'est le cas pour certains des départements et régions d'outre-mer du territoire français.

Le GT PGM de l'Anses estime que les caractéristiques environnementales particulières des régions ultrapériphériques de l'Union européenne situées en zones tropicales doivent être considérées dans l'évaluation des risques et les plans de surveillance des dossiers de demande d'autorisation de mise sur le marché, dans l'Union européenne, de graines issues de plantes génétiquement modifiées.

Commentaire sur les caractéristiques du soja considérées par le pétitionnaire pour l'ERA

Le GT PGM renvoie à ses commentaires sur la section 1.1 du dossier, relatifs à la prise en compte de la littérature sur la capacité de dissémination du soja.

5.3. Domaines spécifiques de risque

5.3.1. Persistance et caractère envahissant, y compris le transfert de gènes entre plantes

La persistance dans l'environnement des transgénèses insérés dans le soja COR23134 nécessiterait une suite d'événements peu probable, tels que la dispersion accidentelle des graines lors du transport suivie de leur germination et de l'établissement de plantes capables de se reproduire, ou bien la dispersion de résidus de transformation. L'exposition est donc faible à négligeable.

Le GT PGM de l'Anses demande au pétitionnaire de considérer dans son évaluation des risques :

- 1) la possibilité, rapportée dans la littérature, d'établissement de plantes férales de soja dans les climats continentaux et tempérés,
- 2) l'effet du changement climatique sur le risque d'établissement de plantes de soja dans les territoires de l'Union européenne de climats actuellement tempérés,
- 3) les régions ultrapériphériques parmi les environnements récepteurs de l'Union européenne, en portant une vigilance particulière aux territoires des DROM-COM situés en zone tropicale, dont l'environnement est *a priori* plus favorable à l'établissement de plantes de soja,
- 4) l'avantage sélectif que pourrait conférer la tolérance aux substances herbicides inhibiteurs de l'acétolactate synthase (ALS) aux plantes de soja éventuellement disséminées dans les milieux agricoles,

Commentaires de l'Anses sur le dossier GMFF-2023-21132
Saisine n° 2024-SA-0181

- 5) l'avantage sélectif que pourrait conférer l'expression de toxines insecticides aux plantes de soja COR23134 issues de dispersion accidentelle, en cas de présence d'insectes ravageurs cibles dans les environnements récepteurs de l'Union européenne.

En complément au dernier point, le GT PGM de l'Anses demande au pétitionnaire de renseigner les espèces d'insectes ravageurs cibles des toxines Cry1B.34.1, Cry1B.61.1 et IPD083Cb présentes dans les environnements récepteurs de l'Union européenne.

5.3.2. Transfert de gènes de la plante à des micro-organismes

Les informations mises à disposition dans le dossier initial du pétitionnaire pour cette section n'appellent pas de commentaire de la part du GT « Biotechnologie » de l'Anses.

5.3.3. Interactions entre la plante génétiquement modifiée et les organismes cibles

La culture étant exclue de la demande d'autorisation de mise sur le marché du soja COR23134, le pétitionnaire considère qu'une évaluation du potentiel de sélection d'une résistance des organismes cibles aux toxines exprimées par ce soja n'est pas pertinente, conformément au préambule de la section sur les organismes cibles du document guide de l'Efsa sur l'évaluation des risques pour l'environnement associés aux PGM (EFSA GMO Panel 2010).

Le GT PGM de l'Anses considère toutefois que la méthode de référence d'évaluation des risques en six étapes, préconisée par l'Efsa dans ce document guide conformément à la directive 2001/18/CE (European Commission 2001), devrait être appliquée pour conclure à une caractérisation formelle de ce risque. Cela inclut l'identification et la caractérisation des dangers, indépendamment de la caractérisation de l'exposition ou probabilité que ce danger ne se produise.

Le GT PGM de l'Anses demande au pétitionnaire :

- 1) de renseigner précisément les organismes cibles des toxines Cry1B.34.1, Cry1B.61.1 et IPD083Cb exprimées dans le soja COR23134 selon leur spectre d'action, et d'indiquer leurs aires de répartition actuelles, parmi les zones prévisibles de culture du soja COR23134 et parmi les environnements récepteurs de l'Union européenne, incluant les régions ultrapériphériques,
- 2) d'analyser les possibles conséquences d'une potentielle introduction fortuite, dans ces environnements récepteurs de l'Union européenne, de populations d'insectes rendues résistantes à une ou plusieurs de ces toxines à la suite de la culture du soja COR23134 dans les pays cultivateurs potentiellement exportateurs, en termes de maintien et dispersion des populations résistantes, et potentielle interférence avec les moyens de lutte contre les ravageurs utilisés sur ces territoires.

Le mode d'action précis des protéines Cry1B.61.1, Cry1B.34.1 et IPD083Cb exprimées dans le soja COR23134 n'est pas renseigné par le pétitionnaire. Il est cependant possible que ces protéines ciblent les mêmes espèces sensibles. Par ailleurs, la formation d'oligomères hétérologues entre protéines Cry a été suggérée (Pardo-López, Soberón et Bravo 2013). Enfin, certaines protéines Cry sont documentées pour fonctionner en synergie (Herman et al. 2002).

Aussi, le GT PGM de l'Anses demande au pétitionnaire de considérer dans son analyse les interactions potentielles entre les protéines Cry1B.61.1, Cry1B.34.1 et IPD083Cb.

Commentaires de l'Anses sur le dossier GMFF-2023-21132
Saisine n° 2024-SA-0181

5.3.4. Interactions entre la plante génétiquement modifiée et les organismes non-cibles (NTOs)

Conformément au document guide de l'Efsa (EFSA GMO Panel 2010), le pétitionnaire prend en compte trois scénarios d'exposition non intentionnelle : (i) un déversement accidentel de graines viables, (ii) une exposition aux fèces d'animaux nourris avec le soja COR23134, et (iii) une exposition aux matières organiques végétales importées ou dérivées de l'utilisation du soja COR23134.

Le GT PGM demande au pétitionnaire de compléter la caractérisation des dangers pour les organismes non-cibles, notamment en termes de modes d'action et de spécificité des protéines insecticides Cry1B.34.1, Cry1B.61.1 et IPD083Cb.

5.3.5 à 5.3.7.

Les informations mises à disposition dans le dossier initial du pétitionnaire pour cette section n'appellent pas de commentaire de la part du GT PGM de l'Anses.

5.3.8 Évaluation globale du risque et conclusions

Le GT PGM renvoie aux conclusions des sections précédentes concernant l'évaluation du risque environnemental.

6. Plan de surveillance des effets sur l'environnement

Les informations mises à disposition dans le dossier initial du pétitionnaire pour cette section n'appellent pas de commentaire de la part du GT PGM de l'Anses.

7. Informations complémentaires sur l'innocuité de la denrée alimentaire ou de l'aliment pour animaux génétiquement modifiés

7.1. Études publiées dans la littérature scientifique

En accord avec les recommandations de l'Efsa (EFSA 2010; EFSA *et al.* 2019), le pétitionnaire a circonscrit la revue de littérature au périmètre du soja GM COR23134.

Le GT PGM demande au pétitionnaire de prendre en compte, dans sa revue de littérature, les quatre transgéniques intégrés dans le soja COR23134, indépendamment de la plante dans laquelle ils sont exprimés, pour identifier d'éventuels effets négatifs associés qui auraient pu être déjà documentés dans la littérature.

7.2. Autres informations complémentaires

Les informations mises à disposition dans le dossier initial du pétitionnaire pour cette section n'appellent pas de commentaire de la part du GT PGM.

Références

Alms, J., S. A. Clay, D. Vos et M. Moehnig. 2016. "Corn Yield Loss Due to Volunteer Soybean." *Weed Science* 64 (3): 495-500. <https://doi.org/10.1614/WS-D-16-00004.1>.

Barteaux, E. N. et E. G. Lamb. 2022. "Elk (*Cervus elaphus*) grazing reduces volunteer soybean density." *Canadian Journal of Plant Science* 102 (2): 465-467. <https://doi.org/10.1139/cjps-2021-0135>.

Commentaires de l'Anses sur le dossier GMFF-2023-21132
Saisine n° 2024-SA-0181

- Bravo, A., S. S. Gill et M. Soberon. 2007. "Mode of action of *Bacillus thuringiensis* Cry and Cyt toxins and their potential for insect control." *Toxicon* 49 (4): 423-35. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2006.11.022>.
- EFSA. 2010. "Application of systematic review methodology to food and feed safety assessments to support decision making." *EFSA Journal* 8 (6): 1637. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2010.1637>.
- EFSA, Y. Devos, I. Muñoz-Guajardo, F. Álvarez et J. Glanville. 2019. "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* 16 (4): 1614E. <https://doi.org/10.2903/sp.efsa.2019.EN-1614>.
- EFSA GMO Panel. 2010. "Scientific opinion on statistical considerations for the safety evaluation of GMOs." *EFSA Journal* 8(1):1250: 59 pp. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2010.1250>.
- EFSA GMO Panel. 2011. "Guidance document on selection of comparators for the risk assessment of GM plants." *EFSA Journal* 9(5):2149: 21 pp. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2011.2149>.
- EFSA GMO Panel. 2015. "Guidance on the agronomic and phenotypic characterisation of genetically modified plants." *EFSA Journal* 13(6):4128: 44 pp. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2015.4128>.
- EFSA GMO Panel, E. Mullins, J.-L. Bresson, T. Dalmay, I.C. Dewhurst, M.M. Epstein, L. G. Firbank, P. Guerche, J. Hejatko, H. Naegeli, F.J. Moreno, F. Nogué, N. Rostoks, J. J. Sánchez Serrano, G. Savoini, E. Veromann, F. Veronesi, M. Ardizzone, G. De Sanctis, A. F. Dumont, A. Gennaro, J.A. Gómez Ruiz, P. Grammatikou, T. Goumperis, P. Lenzi, A. Lewandowska, A.M. Camargo, F.M. Neri, P. Piffanelli, T. Raffaello et K. Xiftou. 2024. "Assessment of genetically modified maize DP910521 (application GMFF-2021-2473)." *EFSA Journal* 22 (8): e8887. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2024.8887>.
- EFSA GMO Panel, H. Naegeli, A.N. Birch, J. Casacuberta, A. De Schrijver, M.A. Gralak, P. Guerche, H. Jones, B. Manachini, A. Messéan, E.E. Nielsen, F. Nogué, C. Robaglia, N. Rostoks, J. Sweet, C. Tebbe, F. Visioli, J-M. Wal, P. Eigenmann, M. Epstein, K. Hoffmann-Sommergruber, F. Koning, M. Lovik, C. Mills, F.J. Moreno, H. van Loveren, R. Selb et A. Fernandez Dumont. 2017. "Guidance on allergenicity assessment of genetically modified plants." *EFSA Journal* 15 (6): e04862. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2017.4862>.
- European Commission. 2001. "Directive 2001/18/EC of the European Parliament and of the Council of 12 March 2001 on the deliberate release into the environment of genetically modified organisms and repealing Council Directive 90/220/EEC." *Official Journal of the European Communities* L106: 1-36.
- European Union. 2013. "Commission Implementing Regulation (EU) No 503/2013 of 3 April 2013 on applications for authorisation of genetically modified food and feed in accordance with Regulation (EC) No 1829/2003 of the European Parliament and of the Council and amending Commission Regulations (EC) No 641/2004 and (EC) No 1981/2006." *Official Journal of the European Union* L157: 1-48.
- Gómez, I., J. Sánchez, C. Muñoz-Garay, V. Matus, S. S. Gill, M. Soberón et A. Bravo. 2014. "*Bacillus thuringiensis* Cry1A toxins are versatile proteins with multiple modes of action: Two distinct pre-pores are involved in toxicity." *Biochemical Journal* 459 (2): 383-396. <https://doi.org/10.1042/BJ20131408>.
- Herman, R. A., P. N. Scherer, D. L. Young, C. A. Mihaliak, T. Meade, A. T. Woodsworth, B. A. Stockhoff et K. E. Narva. 2002. "Binary insecticidal crystal protein from *Bacillus thuringiensis*, strain PS149B1: Effects of individual protein components and mixtures in laboratory bioassays." *Journal of Economic Entomology* 95 (3): 635-639. <https://doi.org/10.1603/0022-0493-95.3.635>.
- Hong, B., Y. Du, P. Mukerji, J. M. Roper et L. M. Appenzeller. 2017. "Safety assessment of food and feed from GM crops in Europe: Evaluating EFSA's alternative framework for the rat 90-day feeding study." *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 65 (27): 5545-5560. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.7b01492>.

Commentaires de l'Anses sur le dossier GMFF-2023-21132
Saisine n° 2024-SA-0181

- Jurat-Fuentes, J. L. et N. Crickmore. 2017. "Specificity determinants for Cry insecticidal proteins: Insights from their mode of action." *Journal of Invertebrate Pathology* 142: 5-10. <https://doi.org/10.1016/j.jip.2016.07.018>.
- Pardo-López, L., M. Soberón et A. Bravo. 2013. "Bacillus thuringiensis insecticidal three-domain Cry toxins: mode of action, insect resistance and consequences for crop protection." *FEMS Microbiology Reviews* 37 (1): 3-22. <https://doi.org/10.1111/fm.12012.00341.x>.
- Soberón, M., R. Monnerat et A. Bravo. 2018. "Mode of Action of Cry Toxins from Bacillus thuringiensis and Resistance Mechanisms." Dans *Microbial Toxins*, édité par B. Stiles, A. Alape-Girón, J. D. Dubreuil, M. Mandal et P. Gopalakrishnakone, 15-27. Dordrecht: Springer Netherlands.
- Solidi, L. M., J. A. Tye-Din, S. W. Qiao, R. P. Anderson, C. Gianfrani et F. Koning. 2020. "Update 2020: nomenclature and listing of celiac disease-relevant gluten epitopes recognized by CD4+ T cells." *Immunogenetics* 72 (1-2): 85-88. <https://doi.org/10.1007/s00251-019-01141-w>.
- Tabashnik, B. E., M. Zhang, J. A. Fabrick, Y. Wu, M. Gao, F. Huang, J. Wei, J. Zhang, A. Yelich, G. C. Unnithan, A. Bravo, M. Soberón, Y. Carrière et X. Li. 2015. "Dual mode of action of Bt proteins: Prot toxin efficacy against resistant insects." *Scientific Reports* 5. <https://doi.org/10.1038/srep15107>.
- Theodoro, J.G.C., G.M.P. Oliveira, S.T. Santos, F.N. Paduan, R.P. Alberti, L.G. Lofrano et J.B. Osipe. 2018. "Herbicidas utilizados em milho no controle de soja voluntária." *Revista Brasileira de Herbicidas* 17 (4). <https://doi.org/10.7824/rbh.v17i4.616>.
- York, A. C., J. B. Beam et A. S. Culpepper. 2005. "Weed science: Control of volunteer glyphosate-resistant soybean in cotton." *Journal of Cotton Science* 9 (2): 102-109.