

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 23 avril 2019

AVIS

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

relatif à une demande de renouvellement de l'autorisation de mise sur le marché, au titre du règlement (CE) n° 1829/2003, du soja génétiquement modifié A2704-12 développé pour être tolérant au glufosinate-ammonium, pour l'importation, la transformation ainsi que l'utilisation en alimentation humaine et animale de cet OGM (dossier n° EFSA-GMO-RX-009)

L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.

L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.

Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part à l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.

Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L.1313-1 du code de la santé publique).

Ses avis sont publiés sur son site internet.

L'Anses a été saisie le 14 janvier 2019 par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) d'une demande d'avis relatif à une demande de renouvellement de l'autorisation de mise sur le marché, au titre du règlement (CE) n° 1829/2003, du soja génétiquement modifié A2704-12 développé pour être tolérant au glufosinate-ammonium, pour l'importation, la transformation ainsi que l'utilisation en alimentation humaine et animale de cet OGM (dossier n° EFSA-GMO-RX-009).

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

Ce dossier n'est pas une demande initiale d'autorisation de mise sur le marché mais une demande de renouvellement d'une autorisation délivrée au titre du règlement (CE) n° 1829/2003. Conformément à ce règlement, notamment aux articles 6 et 18, l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) est chargée de procéder à l'évaluation des dossiers concernant les denrées alimentaires et les aliments pour animaux issus de plantes génétiquement modifiées et de rendre un avis à la Commission européenne. Suite à la publication de l'avis du Panel GMO de l'EFSA relatif à ce dossier (EFSA GMO Panel, 2019), la DGCCRF a saisi l'Anses afin qu'elle expertise l'ensemble des données disponibles concernant le soja A2704-12, dans la perspective du vote par les Etats membres sur ce dossier au Comité permanent des végétaux, des animaux, des denrées alimentaires et des aliments pour animaux (CPVADAAA), section OGM.

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X50-110 « Qualité en expertise - Prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) ».

L'expertise collective a été réalisée par le Groupe de travail (GT) « Biotechnologie », réuni les 21 février et 28 mars 2019, sur la base de rapports initiaux rédigés par neuf rapporteurs. Elle a été menée en se basant sur les documents guides de l'EFSA (2010, 2017) et du Panel GMO de l'EFSA (2006, 2011, 2015), ainsi que sur les éléments complémentaires jugés nécessaires par les experts du GT « Biotechnologie ».

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise. Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet de l'Anses (www.anses.fr).

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU GROUPE DE TRAVAIL

Les sections, telles que définies dans le formulaire de commentaires de l'EFSA, sont reprises ci-dessous.

1. Commentaires généraux

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

Le dossier initial de la demande d'autorisation de mise sur le marché du soja A2704-12 au titre du règlement (CE) n° 1829/2003 a été évalué par l'Afssa (dossier n° EFSA-GMO-NL-2005-18, saisine 2006-SA-0065). Dans son avis du 25 avril 2006 (Afssa, 2006), l'Agence concluait :

« L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments considère que :

- les données relatives à la construction génétique devraient être complétées, notamment l'analyse des séquences bordures de l'insertion, de la façon suivante :

- en raison de la présence d'un fragment d'origine chloroplastique à l'extrémité 5' de l'insertion, déterminer la séquence à la jonction entre l'extrémité 5' de ce fragment chloroplastique et le génome du soja et réaliser sur cette région une analyse informatique des séquences, ce qui permettrait de savoir si des ARN ou des protéines potentiels de fusion sont possibles ou non ;

- prolonger le séquençage et l'analyse de la séquence du génome nucléaire à l'extrémité 3' pour s'assurer que le fragment de 299 pb ne représente pas un fragment de gène et qu'il correspond bien à une zone non codante ;

- analyser la séquence reconstituée du génome nucléaire du soja de part et d'autre de l'insertion afin de déterminer un rôle éventuel de l'ADN nucléaire au lieu de l'insertion ;

- l'équivalence en substance ne peut être garantie dans la mesure où la composition en minéraux n'est pas établie et/ou les dosages de lectines, notamment dans le tourteau déshuilé, ne permettent pas de conclure en raison de discordances entre les méthodes d'analyses ;

- compte tenu de l'importance des facteurs antinutritionnels dans le soja, l'évaluation de la toxicité fondée sur une étude de toxicité aiguë de la protéine PAT par voie intraveineuse ne peut pas être considérée comme suffisante ; la réalisation d'une étude de toxicité à dose répétée de 90 jours chez le rat nourri avec un produit dérivé du soja A2704-12 traité et non traité par le glufosinate (tourteau déshuilé toasté, isolats ou concentrats de protéines) est nécessaire pour compléter l'étude d'effets toxiques potentiels de ce soja ;

- compte tenu de la durée réduite de l'étude d'alimentarité sur le poulet (15 jours au lieu de 42 jours habituellement) et du nombre limité de paramètres analysés, les résultats de cette étude ne permettent pas de s'assurer de l'alimentarité du soja A2704-12 ; la réalisation d'une nouvelle étude sur animal cible conformément aux bonnes pratiques devrait permettre d'apporter des éléments d'évaluation nécessaires.

En conséquence, l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments estime que les données disponibles ne permettent pas d'évaluer la sécurité sanitaire du soja génétiquement modifié A2704-12 et de ses produits dérivés destinés à l'alimentation humaine et animale. ».

Les données complémentaires de la demande d'autorisation de mise sur le marché (données complémentaires du dossier n° EFSA-GMO-NL-2005-18) ne comportant pas d'étude de toxicité sub-chronique de 90 jours, ces données n'ont pas été expertisées par l'Afssa à l'époque.

Ce soja a fait l'objet d'un avis favorable du Panel GMO de l'EFSA (2007) et bénéficie d'une autorisation de mise sur le marché, au titre du règlement (CE) n° 1829/2003, depuis le 8 septembre 2008 (décision de la Commission du 8 septembre 2008, 2008/730/CE, JO L 247 du 16.9.2008, pp. 50-53).

2. Données requises

2.1 Copie de l'autorisation de mise sur le marché de la denrée alimentaire ou de l'aliment pour animaux génétiquement modifié(e)

Une copie de la décision de la Commission du 8 septembre 2008 (2008/730/CE, JO L 247 du 16.9.2008, pp. 50-53) figure dans le dossier.

2.2 Rapports sur les résultats de la surveillance de la denrée alimentaire ou de l'aliment pour animaux génétiquement modifié(e) consécutive à sa mise sur le marché

Selon l'article 4 de la décision d'autorisation 2008/730/CE, le titulaire de l'autorisation doit :

- veiller à ce qu'un plan de surveillance des effets sur l'environnement consécutive à la mise sur le marché du soja A2704-12 soit établi et appliqué ;
- soumettre à la Commission des rapports annuels sur l'exercice et les résultats des activités prévues par les actions de surveillance.

Les rapports annuels sont fournis dans le dossier pour les années 2009 à 2016. Cependant, en l'absence d'un réel système de vigilance permettant de tracer de façon spécifique la consommation de l'OGM ou de ses produits dérivés par l'Homme ou par l'animal, il n'est pas possible d'en tirer des enseignements pertinents sur l'innocuité de leur consommation depuis les 10 années qui justifient la demande de renouvellement. Un tel système est sans doute complexe à mettre en œuvre, mais il ne faut pas, dans ces conditions, conclure à l'absence d'effet si les outils d'analyse ne sont pas disponibles.

2.3 Informations nouvelles

2.3.1 Recherche systématique et évaluation de la littérature

Le pétitionnaire présente quatre revues successives de la littérature relative au soja A2704-12 et à la protéine PAT, pour les périodes 2007-2014, 2014-2015, 2015-2016 et 2007-2018, respectivement. La dernière revue a été réalisée à la demande de l'EFSA, parce que les bases de données bibliographiques n'étaient pas identiques pour les trois premières. Le pétitionnaire indique avoir suivi les recommandations de l'EFSA (2010, 2017) pour procéder à cette revue systématique et présente un tableau dans lequel il a tracé la réalisation des étapes décrites dans le document guide de l'EFSA (2017).

L'évaluation du GT « Biotechnologie » a porté sur les quatre revues de la littérature, afin de vérifier la cohérence et la complémentarité des informations recueillies. Les questions formulées pour la recherche des articles ont permis de définir des mots-clés et des programmes de recherche

pertinents, qui ont été utilisés pour interroger différentes bases de données bibliographiques. Dans chacune des revues, le pétitionnaire a utilisé plus de deux bases de données, ce qui est conforme aux recommandations de l'EFSA (2017). Ces bases sont connues et couvrent parfaitement les domaines scientifiques nécessaires à ces revues systématiques. En revanche, certaines d'entre elles ne sont pas en libre accès, ce qui ne permet pas de vérifier les résultats des interrogations. Concernant la revue couvrant la période 2007-2018, la stratégie de recherche a été validée à l'aide d'un jeu de publications de référence.

La recherche d'articles a permis d'identifier 164, 104, 26 et 564 publications pour les périodes 2007-2014, 2014-2015, 2015-2016 et 2007-2018, respectivement. Des critères d'inclusion ont été définis et utilisés pour sélectionner les articles pertinents. Cette sélection a été réalisée par étapes successives (titre, résumé, puis article complet) par deux relecteurs, qui ont travaillé de manière indépendante et ont ensuite confronté leur sélection. Le GT « Biotechnologie » regrette que le résultat de cette comparaison ne figure pas dans le dossier. A l'issue de cette étape de sélection, le nombre de publications retenues était de 6, 1, 0 et 6 pour les périodes 2007-2014, 2014-2015, 2015-2016 et 2007-2018, respectivement. Selon le pétitionnaire, l'analyse détaillée de ces publications n'apporte pas d'information ou d'incertitude nouvelle qui remettrait en cause les conclusions de l'évaluation initiale du risque pour la santé humaine ou animale et pour l'environnement lié à l'utilisation du soja A2704-12. La relecture de ces publications par le GT « Biotechnologie » confirme cette conclusion.

2.3.2 Analyses bioinformatiques actualisées

Le 24 août 2017, le pétitionnaire a adressé de nouvelles informations de séquence relatives au soja A2704-12 à la Commission européenne, sur la base des articles 9 et 21 du règlement (CE) n° 1829/2003. La Commission européenne a demandé à l'EFSA d'évaluer les données et les analyses bioinformatiques fournies par le pétitionnaire, afin de déterminer si les conclusions de ses précédentes évaluations du soja A2704-12 demeurent valides. Dans son avis du 6 novembre 2018 (EFSA, 2018), l'EFSA indique que :

- parmi les sept nucléotides pour lesquels il existe une différence entre les nouvelles données de séquence et celles précédemment fournies, six dans la région flanquante en 3' de l'insert et une dans le fragment d'ADN chloroplastique situé en 5' de l'insert, seule cette dernière a un impact sur l'un des cadres ouverts de lecture (ORF) nouvellement créés. Par ailleurs, un nucléotide situé dans la région polylinker de l'insert et signalé comme ambigu dans la séquence d'origine a été résolu avec les nouvelles données de séquence. La détermination de ce nucléotide affecte six ORF nouvellement créés. Les analyses bioinformatiques réalisées sur les nouvelles données de séquence, y compris les 7 ORF impactés, n'ont pas donné lieu à des questionnements en termes de sécurité ;
- même si cela n'est théoriquement pas exclu, l'EFSA considère qu'il est hautement improbable que les différences de séquence soient dues à des mutations spontanées et qu'il est possible de conclure que ces différences peuvent le plus probablement être attribuées à des erreurs de séquençage dans les données fournies initialement ;
- les autres études ne sont pas affectées par ces nouvelles informations de séquence.

L'EFSA conclut que l'évaluation des risques initiale qu'elle a menée sur le soja A2704-12 reste valide.

Ces nouvelles données et informations concernant la séquence du soja A2704-12 n'ayant pas été transmises aux Etats membres à l'époque, l'Anses n'a pas pu les expertiser avant la présente saisine et, le cas échéant, actualiser l'avis de l'Afssa du 25 avril 2006 (Afssa, 2006).

L'analyse par le GT « Biotechnologie » des éléments fournis dans la demande de renouvellement de l'autorisation de mise sur le marché (dossier n° EFSA-GMO-RX-009) permet de lever les

réserves exprimées dans l'avis de l'Afssa (2006) concernant la caractérisation moléculaire du soja A2704-12 et de conclure que :

- le génome du soja A2704-12 contient deux copies de la cassette d'expression du gène *pat* et d'une partie 3' du gène *bla*, réunies par un fragment de 957 pb contenant la partie 5' du gène *bla*, qui sont intégrés dans le génome nucléaire de la plante, en un seul site d'insertion situé sur le chromosome 8 ;
- les régions flanquantes en 5' et en 3' des séquences insérées dans le génome du soja A2704-12 (1319 et 1850 pb, respectivement) sont des séquences de soja avec une organisation génomique d'origine ;
- la séquence de l'insert intégré dans le génome du soja A2704-12 est identique à la séquence correspondante dans le plasmide pB2/35Sack utilisé pour la transformation ;
- les séquences obtenues sur une variété commerciale de soja A2704-12 disponible en 2016 sont identiques à 100 % aux séquences obtenues en 2017 sur la génération T4, correspondant à 4 générations d'autofécondation après l'obtention du transformant initial R0, aussi bien pour les séquences insérées dans le génome du soja A2704-12 que pour les régions flanquantes en 5' et en 3' des séquences insérées. La variété commerciale utilisée a été produite après plusieurs générations d'autofécondation issues de la générations T4 ;
- les analyses bioinformatiques, actualisées en 2017, ne mettent pas en évidence de séquence présentant des identités avec celles d'allergènes et de toxines connus.

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

- une incertitude demeure concernant les six nucléotides situés dans une séquence riche en AT, et plus particulièrement en homopolymères de A, dans la région flanquante en 3' des séquences insérées. En effet, les nouvelles données de séquence diffèrent de celles de 2002 fournies dans la demande initiale d'autorisation de mise sur le marché (dossier n° EFSA-GMO-NL-2005-18). Les différences ont été retrouvées à l'issue de séquençages réalisés en 2009 et 2015. En revanche, les nouvelles données de séquence sont identiques à celles de 2006 également fournies dans la demande initiale d'autorisation de mise sur le marché (dossier n° EFSA-GMO-NL-2005-18) ;
- une contradiction apparaît entre le fait que le pétitionnaire indique qu'il a réalisé un séquençage avec une couverture globale de 4X et le fait qu'il décrit des régions qui n'ont pas pu être couvertes à 4X de profondeur.

2.3.3 Documents additionnels ou études complémentaires menées par ou pour le compte du pétitionnaire

Le GT « Biotechnologie » a évalué sept nouvelles études portant sur la protéine PAT exprimée dans le soja A2704-12 :

- deux études de la résistance de la protéine à la dénaturation thermique (2009 et 2014) ;
- deux études de la digestibilité *in vitro* de la protéine, l'une en conditions de digestion intestinale simulée (2009) et la seconde en conditions de digestion gastrique simulée (2015) ;
- une étude de la teneur en protéine PAT dans des échantillons d'huile de soja (2010) ;
- deux études de toxicité aiguë, l'une sur la truite arc-en-ciel après administration par voie intrapéritonéale (2009) et la seconde sur la souris par gavage (2014).

Les résultats des cinq premières études ne remettent pas en question les conclusions précédemment établies concernant la sécurité de la protéine PAT. Concernant les études de toxicité aiguë, le GT « Biotechnologie » considère qu'elles ne sont pas pertinentes pour documenter la sécurité de la protéine PAT dans le contexte d'une utilisation en alimentation humaine et animale du soja A2704-12.

Le dossier ne comporte pas d'étude de toxicité sub-chronique de 90 jours sur rongeur réalisée avec le soja A2704-12. Par ailleurs, le pétitionnaire fait référence à des essais au champ menés en 2006 aux Etats-Unis, mais seul un résumé de l'étude est fourni dans le dossier. Le GT « Biotechnologie » aurait souhaité disposer de l'étude complète, afin de l'expertiser. Enfin, le dossier ne comporte pas de nouvelle étude d'alimentarité. Par conséquent, les réserves formulées sur ces aspects dans l'avis de l'Afssa du 25 avril 2006 (Afssa, 2006) ne peuvent être levées.

3. Conclusions de l'évaluation

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

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

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

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

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

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

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail endosse les conclusions du GT « Biotechnologie » et émet un avis défavorable à la demande d'autorisation de mise sur le marché du soja A2704-12 au titre du règlement (CE) n° 1829/2003. Par ailleurs, elle recommande à nouveau que, pour tous les dossiers de demande de renouvellement, toutes les études disponibles soient mises à disposition pour expertise.

Dr Roger GENET

MOTS-CLES

OGM, soja A2704-12, tolérance au glufosinate-ammonium, PAT

GMO, A2704-12 soybean, glufosinate-ammonium tolerance, PAT

BIBLIOGRAPHIE

Publications

- Afssa. 2006. Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments du 25 avril 2006 relatif à un dossier d'autorisation de mise sur le marché d'un soja génétiquement modifié A2704-12 tolérant à un herbicide, pour l'importation et l'utilisation en alimentation humaine et animale de grains et de ses produits dérivés, au titre du règlement (CE) n° 1829/2003.
- EFSA. 2010. "Application of systematic review methodology to food and feed safety assessments to support decision making." *EFSA Journal* 8(6): 1637, 90 pp.
- EFSA. 2017. "Explanatory note on literature searching conducted in the context of GMO applications for (renewed) market authorisation and annual post-market environmental monitoring reports on GMOs authorised in the EU market." *EFSA Supporting Publications* 14(4): 1207E, 48 pp.
- EFSA. 2018. "Risk assessment of new sequencing information for genetically modified soybean A2704-12." *EFSA Journal* 16(11): 5496, 7 pp.
- EFSA GMO Panel. 2006. "Guidance document of the Scientific Panel on Genetically Modified Organisms for the risk assessment of genetically modified plants and derived food and feed." *EFSA Journal* 99: 1-100.
- EFSA GMO Panel. 2007. "Opinion of the Scientific Panel on Genetically Modified Organisms (GMO) on an application (Reference EFSA-GMO-NL-2005-18) for the placing on the market of the glufosinate tolerant soybean A2704-12, for food and feed uses, import and processing under Regulation (EC) No 1829/2003 from Bayer CropScience." *EFSA Journal* 5(7): 524, 22 pp.
- EFSA GMO Panel. 2011. "Guidance for risk assessment of food and feed from genetically modified plants." *EFSA Journal* 9(5): 2150, 37 pp.
- EFSA GMO Panel. 2015. "Guidance for renewal applications of genetically modified food and feed authorised under Regulation (EC) No 1829/2003." *EFSA Journal* 13(6): 4129, 8 pp.
- EFSA GMO Panel. 2019. "Assessment of genetically modified soybean A2704-12 for renewal of authorisation under Regulation (EC) No 1829/2003 (application EFSA-GMO-RX-009)." *EFSA Journal* 17(1): 5523, 12 pp.

Législation, réglementation et documents normatifs

- 2008/730/CE : Décision de la Commission du 8 septembre 2008 autorisant la mise sur le marché de produits contenant du soja génétiquement modifié A2704-12 (ACS-GMØØ5-3), consistant en ce soja ou produits à partir de celui-ci, en application du règlement (CE) n° 1829/2003 du Parlement européen et du Conseil [notifiée sous le numéro C(2008) 4735]. JO L 247 du 16.9.2008, pp. 50-53.
- NF X50-110:2003 Qualité en expertise - Prescriptions générales de compétence pour une expertise. AFNOR (indice de classement X 50-110).

Règlement (CE) n° 1829/2003 du Parlement européen et du Conseil du 22 septembre 2003 concernant les denrées alimentaires et les aliments pour animaux génétiquement modifiés. JO L 268 du 18.10.2003, pp. 1-23.