

Direction de l'évaluation des risques

Groupe de travail « Biotechnologie »

Procès-verbal de la réunion

du 2 juillet 2020

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

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

Etaient présents :

- Membres du groupe de travail pérenne
Mmes BAEZA, CLAUW, HYMERY, KANNY, PIQUET, TAILLANDIER, TEYSSIER, VERNIS
MM. GAUTIER, GUILLOU, JACQUES, KLONJKOWSKI, LALOE, LESSIRE, ROUGE,
SERVIEN

- Coordination scientifique de l'Anses

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

Mme SEGURENS
MM. CACHON, CONSTANCIAS, FERRARI, FILLAUDEAU, VANDERSCHUREN

Présidence

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



1. ORDRE DU JOUR

L'expertise ayant fait l'objet d'une finalisation et d'une adoption des conclusions est la suivante :

1. Demande d'avis relatif à une demande d'autorisation de mise sur le marché, au titre du Règlement (CE) n° 1829/2003, du maïs génétiquement modifié DP23211 développé pour être tolérant au glufosinate-ammonium et résistant à certains insectes, pour l'importation, la transformation ainsi que l'utilisation en alimentation humaine et animale de cet OGM (dossier n° EFSA-GMO-NL-2019-163, saisine 2020-SA-0060).

2. GESTION DES RISQUES DE CONFLIT D'INTERETS

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

3. SYNTHÈSE DES DÉBATS, DÉTAIL ET EXPLICATION DES VOTES, Y COMPRIS LES POSITIONS DIVERGENTES

3.1 DEMANDE D'AVIS RELATIF A UNE DEMANDE D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ, AU TITRE DU RÈGLEMENT (CE) N° 1829/2003, DU MAÏS GÉNÉTIQUEMENT MODIFIÉ DP23211 DÉVELOPPÉ POUR ÊTRE TOLÉRANT AU GLUFOSINATE-AMMONIUM ET RÉSISTANT A CERTAINS INSECTES, POUR L'IMPORTATION, LA TRANSFORMATION AINSI QUE L'UTILISATION EN ALIMENTATION HUMAINE ET ANIMALE DE CET OGM (DOSSIER N° EFSA-GMO-NL-2019-163)

Numéro de la saisine : 2020-SA-0060

Le Président vérifie que le quorum est atteint, avec 16 experts présents sur 22 experts composant le GT, dont aucun membre ne présente de risque de conflit d'intérêt pour cette saisine.

L'Anses a été saisie le 22 avril 2020 par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) d'une demande d'avis relatif à une demande d'autorisation de mise sur le marché, au titre du Règlement (CE) n° 1829/2003, du maïs génétiquement modifié DP23211 développé pour être tolérant au glufosinate-ammonium et résistant à certains insectes, pour l'importation, la transformation ainsi que l'utilisation en alimentation humaine et animale de cet OGM (dossier n° EFSA-GMO-NL-2019-163).

Le maïs DP23211 a été génétiquement modifié afin d'introduire dans son génome,

- la cassette d'expression d'un ARN double brin (ARNdb) destiné à inhiber l'expression du gène *DvSsj1¹* de *Diabrotica virgifera virgifera* (ou chrysomèle des racines du maïs) par un mécanisme d'ARN interférence (ARNi) dans le but de conférer à la plante une résistance à cet insecte.
- les cassettes d'expression portant les gènes codant
 - o une phosphotricine N-acétyltransférase (protéine PAT) qui confère à la plante la tolérance au glufosinate-ammonium,
 - o une protéine insecticide (protéine IPD072Aa),
 - o une phosphomannose isomérase (protéine PMI), utilisée comme marqueur de sélection.

¹ *Diabrotica virgifera virgifera* smooth septate junction protein 1



Ce dossier correspond à une première demande d'autorisation de mise sur le marché pour l'importation, la transformation et l'utilisation en alimentation humaine et animale du maïs DP23211. Il ne concerne pas sa mise en culture. Si ce maïs venait à être importé, il devrait satisfaire à la réglementation européenne relative aux limites maximales de résidus de produits phytopharmaceutiques.

Six rapporteurs ont été nommés le 7 mai 2020 et l'expertise collective a été réalisée lors des séances du 28 mai et 2 juillet 2020, sur la base des rapports initiaux rédigés par les rapporteurs. L'évaluation du dossier a été conduite en se basant sur les documents guides du panel GMO de l'EFSA^{2et3} ainsi que sur les éléments complémentaires jugés nécessaires par les experts du GT « Biotechnologie ».

Les rapports d'expertise et les discussions de séance portent sur :

- la caractérisation moléculaire de la plante génétiquement modifiée (PGM) et l'analyse de l'expression des transgènes et de l'ARNdb ;
- l'évaluation comparative de la PGM avec des maïs conventionnels (analyses comparatives de la composition et des caractéristiques agronomiques et phénotypiques) ;
- l'évaluation nutritionnelle de la PGM chez le poulet ;
- les méthodes statistiques utilisées dans les études ;
- l'évaluation de la toxicité potentielle de la PGM,
- l'évaluation de l'allergénicité potentielle de la PGM.

Une discussion a lieu sur les avantages de l'approche technologique utilisée pour la transformation du maïs qui conduit à une intégration spécifique des gènes d'intérêt dans un locus chromosomique connu dans le génome. Les experts du GT soulignent que l'utilisation d'une telle approche de transformation facilite l'analyse moléculaire de la PGM.

Une approche prédictive de la sécurité de l'interférence par ARNdb du gène *DvSsj1* au sein du maïs DP23211 ainsi que de la production potentielle de petits ARN interférents (ARNsi) issus de son clivage par les RNAses Dicer est présentée dans le dossier. Les analyses *in silico* (marche nucléotide par nucléotide) réalisées sur des séquences de 21 pb révèlent une absence d'homologie complète d'identité de séquence entre les ARNsi et le transcriptome de maïs mais 17 identités partielles (de 1 à 4 mis-appariements) sont identifiées entre les ARNsi et le transcriptome de maïs. Un résumé des identifications des fonctions biologiques potentielles de ces 17 gènes cibles est fourni dans le dossier. Les experts considèrent que les informations présentées ne renseignent pas sur les dérégulations potentielles de l'expression des cibles identifiées par le pétitionnaire. Des données complémentaires sont nécessaires pour renseigner ces éventuelles dérégulations (par exemple, des expérimentations utilisant la RT-PCR quantitative sur les 17 cibles potentielles effectuées sur des échantillons de grains et de fourrage). Les experts s'accordent aussi pour demander qu'une recherche d'homologie de séquences entre les ARNsi et les transcriptomes humain et animaux semblable à celle conduite sur le transcriptome de maïs soit réalisée en utilisant des paramètres moins contraignants afin d'identifier des identités partielles. Des argumentations complémentaires devraient ensuite être apportées en cas d'identification de cibles potentielles.

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

Lors de la séance du 2 juillet 2020, les experts présents adoptent à l'unanimité les conclusions de l'expertise relative à une demande d'autorisation de mise sur le marché au titre du Règlement (CE)

² EFSA GMO Panel. 2006. "Guidance document of the Scientific Panel on Genetically Modified Organisms for the risk assessment of genetically modified plants and derived food and feed." *EFSA Journal* 99: 1-100

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



n° 1829/2003, du maïs génétiquement modifié DP23211 développé pour être tolérant au glufosinate-ammonium et résistant à certains insectes, pour l'importation, la transformation ainsi que l'utilisation en alimentation humaine et animale de cet OGM (dossier n° EFSA-GMO-NL-2019-163).

Le GT « Biotechnologie » conclut : *« Les éléments présentés dans le dossier concernant la caractérisation moléculaire du maïs DP23211 soulèvent des questions concernant les potentiels effets hors cibles (« off-target » effects) de l'ARNdb dirigé contre le gène DvSsj1. Le GT « Biotechnologie » considère que les informations fournies ne renseignent pas sur les dérégulations potentielles de l'expression des cibles identifiées par le pétitionnaire. Des données complémentaires sont nécessaires pour renseigner ces éventuelles dérégulations.*

De plus, la recherche d'homologie de séquences entre les ARNsi et les transcriptomes humain et animaux devrait être complétée en utilisant des paramètres moins contraignants afin d'identifier des identités partielles. Dans ce cas, des argumentations complémentaires devraient être apportées sur ces cibles potentielles.

A l'exception de sa tolérance au glufosinate-ammonium, le maïs DP23211 apparaît équivalent aux variétés commerciales de référence sur le plan agronomique et phénotypique et pour la composition du fourrage. L'équivalence de composition des grains de maïs DP23211 avec les variétés de référence n'est que partiellement démontrée. L'évaluation nutritionnelle chez le poulet montre que les grains issus des maïs DP23211, témoin quasi-isogénique et des variétés de référence non génétiquement modifiées possèdent des valeurs nutritionnelles équivalentes.

Le potentiel allergénique des protéines nouvellement exprimées dans le maïs DP23211 peut être considéré comme faible. Par ailleurs, ces protéines n'ont apparemment pas de propriétés adjuvantes. L'allergénicité du maïs DP23211 reste vraisemblablement identique à celle d'un maïs conventionnel.

L'évaluation des éléments présentés sur la sécurité des protéines PAT, PMI et IPD072Aa ne met pas en évidence d'informations conduisant à suspecter un effet toxique sur la santé humaine et animale.

Le GT « Biotechnologie » n'est pas en mesure de se prononcer sur la sécurité du maïs DP23211 sur la base de l'étude de toxicité orale subchronique pendant 90 jours présente dans le dossier, en raison du calcul de puissance considéré non valide. »