

Direction de l'évaluation des risques

Groupe de travail « Biotechnologie »

Procès-verbal de la réunion

du 29 octobre 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, SEGURENS, TAILLANDIER, TEYSSIER (matin), VERNIS
MM. CACHON, FERRARI, GAUTIER (matin), GUILLOU, JACQUES, KLONJKOWSKI (matin), LALOE (matin), LESSIRE, ROUGE, SERVIEN

- Coordination scientifique de l'Anses

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

Mme TEYSSIER (après-midi)
MM. CONSTANCIAS, FILLAUDEAU, GAUTIER (après-midi), KLONJKOWSKI (après-midi), LALOE (après-midi), VANDERSCHUREN

Présidence

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



1. ORDRE DU JOUR

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

1. Demande d'avis relatif à une demande d'autorisation d'emploi d'une bêta-galactosidase issue d'une souche d'*Aspergillus oryzae* non génétiquement modifiée pour la production de galacto-oligosaccharides (saisine 2020-SA-0002),
2. 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 cotonnier génétiquement modifié GHB614 développé pour être tolérant au glyphosate, pour l'importation, la transformation ainsi que l'utilisation en alimentation humaine et animale de cet OGM (dossier n° EFSA-GMO-RX-018, saisine 2020-SA-0116).

2. GESTION DES RISQUES DE CONFLIT D'INTERETS

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

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

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

Numéro de la saisine : 2020-SA-0002

Le Président vérifie que le quorum est atteint, avec 19 experts présents sur 22 experts composant le GT, dont aucun membre ne présente de risque de conflit d'intérêt pour cette saisine.

Suite à l'expertise d'un dossier de demande d'avis relatif à une demande d'autorisation d'emploi d'une bêta-galactosidase issue d'une souche d'*Aspergillus oryzae* non génétiquement modifiée pour la production de galacto-oligosaccharides (GOS), l'Anses s'est prononcée défavorablement sur cette demande le 21 février 2019¹.

Après apports de nouveaux éléments au dossier, l'Anses a été saisie à nouveau le 27 décembre 2019 par la DGCCRF d'une demande d'avis relatif à une demande d'autorisation d'emploi d'une bêta-galactosidase issue d'une souche d'*Aspergillus oryzae* non génétiquement modifiée pour la production de galacto-oligosaccharides.

Cinq rapporteurs ont été désignés en séance le 16 janvier 2020. L'expertise collective a été réalisée lors des séances des 18 février et 29 octobre 2020 sur la base de leurs rapports d'expertise. Afin de compléter les données présentes dans le dossier, l'Anses a effectué auprès de la DGCCRF une demande de compléments d'information le 7 avril 2020 qui a fait l'objet d'une réponse le 2 septembre 2020 permettant de poursuivre l'expertise.

¹ Avis de l'Anses du 21 février 2019 relatif à une demande d'autorisation d'emploi d'une bêta-galactosidase issue d'une souche d'*Aspergillus oryzae* non génétiquement modifiée pour la production de galacto-oligosaccharides (GOS) (saisine 2018-SA-0234).



L'enzyme alimentaire est une bêta-D-galactoside galactohydrolase (ou bêta-galactosidase, E.C. 3.2.1.23). Elle est destinée à être utilisée comme auxiliaire technologique pour la seule production d'un ingrédient alimentaire composé d'un mélange de galacto-oligosides ou galacto-oligosaccharides (GOS). Ce produit est un sirop de GOS destiné à être incorporé dans des préparations pour nourrissons² et préparations de suite³ destinées spécifiquement à des nourrissons⁴.

Les discussions portent sur les caractéristiques de l'enzyme alimentaire, sur la souche fongique de production non génétiquement modifiée, sur le procédé de fabrication et de purification de l'enzyme, sur l'application technologique revendiquée (production de sirop de GOS), sur les conditions d'utilisation et le devenir de l'enzyme dans les sirops de GOS, sur l'exposition alimentaire des nourrissons, sur la sécurité de l'enzyme (données sur l'organisme de production, études toxicologiques et recherche du potentiel allergique). Les demandes de compléments d'information du 7 avril 2020 ont pour la plupart reçu des réponses le 2 septembre 2020. Toutefois, les experts constatent à nouveau l'absence de recherche des activités enzymatiques secondaires dans l'enzyme alimentaire malgré une demande formulée dans l'avis du 21 février 2019 (saisine 2018-SA-0234) et réitérée dans la demande de compléments d'information du 7 avril 2020.

La discussion sur les trois études de toxicité orale subchronique par administration réitérée pendant 90 jours chez le rat conduit les experts à fixer comme dose sans effet néfaste observé (NOAEL) la dose la plus forte testée dans l'étude réalisée en 2015 (100 mg/kg p.c./jour). En utilisant les hypothèses d'incorporation potentielle d'enzyme *via* l'ajout du sirop de GOS dans les denrées revendiquées par le pétitionnaire, la limite d'incorporation de 7,2 g de GOS/l de préparation pour nourrissons, la méthode de calcul des expositions alimentaires pour les trois classes d'âge de nourrissons formulée par le pétitionnaire et cette NOAEL, les marges de sécurité calculées par le GT « Biotechnologie » sont faibles et ne lui permettent pas de conclure sur la sécurité de l'exposition alimentaire.

Ces marges de sécurité sont toutefois calculées avec des hypothèses maximalistes d'exposition alimentaire. L'utilisation de données de consommation françaises permettrait de calculer des marges de sécurité plus réalistes. Des données sur le procédé de production du sirop de GOS, en particulier sur les étapes suivant la synthèse enzymatique, permettraient de documenter le devenir de l'enzyme alimentaire dans l'ingrédient alimentaire.

Le Président propose une étape formelle de validation avec délibération et vote. Il rappelle que chaque expert donne son avis et peut exprimer une position divergente. M. Laloë ayant quitté la réunion avant la validation des conclusions du GT, 18 experts étaient présents sur 22 experts composant le GT au moment du vote, le quorum est toujours atteint.

Les experts présents adoptent à l'unanimité les conclusions de l'expertise relative à une demande d'autorisation d'emploi d'une bêta-galactosidase issue d'une souche d'*Aspergillus oryzae* non génétiquement modifiée pour la production de galacto-oligosaccharides (GOS). Le GT « Biotechnologie » conclut : « *Au vu des résultats fournis et dans les conditions d'emploi présentées par le pétitionnaire, le Groupe de travail (GT) « Biotechnologie » estime que l'absence*

² Préparation pour nourrissons = Denrée alimentaire destinée à être utilisée par des nourrissons pendant les premiers mois de leur vie et qui répond elle seule aux besoins nutritionnels de ces nourrissons jusqu'à l'introduction d'une alimentation complémentaire appropriée [définition du Règlement (UE) n° 609/2013 du parlement européen et du conseil du 12 juin 2013 concernant les denrées alimentaires destinées aux nourrissons et aux enfants en bas âge, les denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales et les substituts de la ration journalière totale pour contrôle du poids et abrogeant la directive 92/52/CEE du Conseil, les directives 96/8/CE, 1999/21/CE, 2006/125/CE et 2006/141/CE de la Commission, la directive 2009/39/CE du Parlement européen et du Conseil et les règlements (CE) n° 41/2009 et (CE) n° 953/2009 de la Commission]

³ Préparation de suite = Denrée alimentaire destinée à être utilisée par des nourrissons lorsqu'une alimentation complémentaire appropriée est introduite et qui constitue le principal élément liquide d'une alimentation progressivement diversifiée de ces nourrissons (définition du Règlement (UE) n° 609/2013)

⁴ Enfant âgé de moins de 12 mois (définition du Règlement (UE) n° 609/2013)



de risque sanitaire pour le consommateur lié à l'emploi de la bêta-galactosidase issue de la souche d'*Aspergillus oryzae* non génétiquement modifiée GL 470 pour la production de galacto-oligosaccharides (GOS) n'est pas démontrée en raison de l'absence des éléments ou informations suivantes :

- Recherche des activités enzymatiques secondaires avec description des méthodes analytiques utilisées ; démonstration de leur inactivation irréversible ou de leur élimination dans plusieurs lots d'ingrédient alimentaire (sirop de GOS) en utilisant les conditions de production recommandées par le pétitionnaire,
- Données détaillées sur le procédé de production des sirops de GOS afin de documenter l'élimination de l'enzyme alimentaire dans plusieurs lots d'ingrédient alimentaire en utilisant les conditions de production recommandées par le pétitionnaire,
- Calculs de marges de sécurité pour différentes classes d'âge de nourrissons en utilisant des données de consommation alimentaire françaises.

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

3.2 DEMANDE D'AVIS RELATIF A UNE DEMANDE DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE, AU TITRE DU REGLEMENT (CE) N° 1829/2003, DU COTONNIER GENETIQUEMENT MODIFIE GHB614 DEVELOPPE POUR ETRE TOLERANT AU GLYPHOSATE, POUR L'IMPORTATION, LA TRANSFORMATION AINSI QUE L'UTILISATION EN ALIMENTATION HUMAINE ET ANIMALE DE CET OGM (DOSSIER N° EFSA-GMO-RX-018)

Numéro de la saisine : 2020-SA-0116

Le Président vérifie que le quorum est atteint, avec 15 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 25 août 2020 par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) pour la réalisation de l'expertise suivante : Demande d'avis relatif à une demande de renouvellement de l'autorisation de mise sur le marché, au titre du Règlement (CE) n° 1829/2003, du cotonnier génétiquement modifié GHB614 développé pour être tolérant au glyphosate, pour l'importation, la transformation ainsi que l'utilisation en alimentation humaine et animale de cet OGM (dossier n° EFSA-GMO-RX-018).

La demande initiale d'autorisation de mise sur le marché du cotonnier GHB614 au titre du Règlement (CE) n° 1829/2003 a été évaluée par l'Afssa⁵ (dossier n° EFSA-GMO-NL-2007-51, saisine 2008-SA-0095) aboutissant à un avis le 8 juillet 2008⁶. Ce cotonnier a fait l'objet d'un avis favorable de l'EFSA (2009)⁷.

Ce nouveau dossier est une demande de renouvellement de l'autorisation de mise sur le marché pour l'importation, la transformation ainsi que l'utilisation en alimentation humaine et animale du

⁵ Depuis le 1^{er} juillet 2010, l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) et l'Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail (Afsset) ont fusionné pour devenir l'Agence nationale chargée de la sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses)

⁶ Afssa. 2008. Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) du 8 juillet 2008 relatif à la demande de mise sur le marché d'un cotonnier génétiquement modifié GHB614, tolérant au glyphosate, pour l'importation et la transformation de cet OGM ainsi que l'utilisation en alimentation humaine et animale de graines et de produits dérivés, au titre du règlement (CE) n°1829/2003. Saisine 2008-SA-0095

⁷ EFSA GMO Panel. 2009. Scientific Opinion of the Panel on Genetically Modified Organisms on an application (Reference EFSA-GMO-NL-2008-51) for the placing on the market of glyphosate tolerant genetically modified cotton GHB614, for food and feed uses, import and processing under Regulation (EC) No 1829/2003 from Bayer CropScience. *The EFSA Journal* 985, 1-24



cotonnier GHB614, délivrée en juin 2011 au titre du Règlement (CE) n° 1829/2003 (décision de la Commission du 17 juin 2011⁸). La culture de ce cotonnier ne fait pas partie de cette autorisation.

Quatre rapporteurs ont été nommés le 7 septembre 2020 et l'expertise collective a été réalisée lors des séances des 17 septembre et 29 octobre 2020, sur la base de leurs rapports d'expertise. L'évaluation du dossier a été conduite en se basant sur le document guide de l'EFSA (2019⁹) et du Panel GMO de l'EFSA (2006¹⁰, 2011¹¹, 2015¹²) ainsi que sur les éléments complémentaires jugés nécessaires par les experts du GT « Biotechnologie ».

Le cotonnier GHB614 a été génétiquement modifié afin d'introduire dans son génome la cassette d'expression du gène *2mepsps*. La protéine EPSPS codée par ce gène confère à la plante la tolérance au glyphosate.

Les rapports d'expertise et les discussions de séance portent sur les éléments du dossier de renouvellement de l'autorisation de mise sur le marché du cotonnier GHB614 suivants :

- les analyses annuelles de la littérature et une analyse de la littérature sur la période du 1^{er} juin 2011 au 30 novembre 2019,
- les analyses bioinformatiques actualisées,
- les six nouvelles études portant sur la protéine 2mEPSPS et sur le cotonnier GHB614 :
 - o une étude de stabilité de l'expression de la protéine 2mEPSPS dans le cotonnier GHB614,
 - o une étude de la résistance de la protéine 2mEPSPS à la dénaturation thermique,
 - o une étude d'équivalence entre la protéine 2mEPSPS produite dans *Escherichia coli* et celle purifiée à partir du cotonnier GHB614,
 - o une étude d'évaluation comparative du cotonnier GHB614 réalisée en Espagne et deux études de composition du cotonnier GHB614 réalisées en Inde,

ainsi que sur des éléments de dossier provenant des deux demandes initiales portant sur le cotonnier GHB614 (dossiers n° EFSA-GMO-NL-2007-51 et n° EFSA-ES-2012-104) et des éléments portant sur l'événement parental GHB614 présent dans le dossier de demande d'autorisation du cotonnier GHB614xT304-40xGHB119 (dossier EFSA-GMO-NL-2014-122).

La discussion principale porte sur l'étude de toxicité subchronique pendant 90 jours chez le rat. Les rations des rats contiennent des tourteaux toastés de cotonniers ce qui permet uniquement de documenter la sécurité de l'emploi du cotonnier GHB614 en alimentation animale. En l'absence d'huile ou de graines de cotonniers dans le régime des rats, les experts ne peuvent pas conclure sur la sécurité alimentaire pour l'Homme. De plus, ils notent que cette étude de toxicité réalisée en 2010 ne répond pas aux exigences actuelles du Règlement d'exécution (UE) n° 503/2013, en particulier elle met en œuvre uniquement 10 rats/sexe/régime et il manque le calcul de puissance que le pétitionnaire aurait pu estimer *a posteriori*.

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

⁸ Décision de la Commission du 17 juin 2011 autorisant la mise sur le marché de produits contenant du coton génétiquement modifié GHB614 (BCS-GHØØ2-5), consistant en ce coton ou produits à partir de celui-ci, en application du règlement (CE) n° 1829/2003 du Parlement européen et du Conseil (2011/354/EU). JO L 160 du 18.06.2011, pp. 90-92.

⁹ EFSA, 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 - Note on literature searching to GMO risk assessment guidance" EFSA journal, 2019:EN-1614, 1-62.

¹⁰ 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.

¹¹ EFSA GMO Panel. 2011. Guidance for risk assessment of food and feed from genetically modified plants. EFSA Journal 9(5): 2150, 37 pp.

¹² 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.



Les experts présents adoptent à l'unanimité les conclusions de l'expertise relative à une demande de renouvellement de l'autorisation de mise sur le marché, au titre du Règlement (CE) n° 1829/2003, du cotonnier génétiquement modifié GHB614 développé pour être tolérant au glyphosate, pour l'importation, la transformation ainsi que l'utilisation en alimentation humaine et animale de cet OGM (dossier n° EFSA-GMO-RX-018). Le GT « Biotechnologie » conclut : *« 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 cotonnier GHB614, il ne permet pas de tirer des enseignements pertinents sur l'innocuité de son utilisation en alimentation animale ou humaine. Au mieux peut-on conclure à l'absence d'un effet intrinsèque majeur, dans un contexte de multi-exposition qui ne facilite pas la recherche de l'effet d'un composant au sein de matrices complexes.*

L'expertise des analyses bioinformatiques actualisées et des données complémentaires portant sur la protéine 2mEPS, sur l'analyse de la composition du cotonnier GHB614 et de ses caractéristiques phénotypiques et agronomiques ainsi que sur l'évaluation nutritionnelle du tourteau toasté de ce cotonnier ne conduisent pas à modifier les conclusions précédemment établies quant à la sécurité sanitaire du cotonnier GHB614.

La revue systématique de la littérature fournie par le pétitionnaire suit le guide EFSA (2019) et n'identifie pas de risque sanitaire pour la consommation humaine ou animale du cotonnier GHB614.

Pour l'alimentation animale, il n'existe pas d'élément permettant d'établir que la sécurité sanitaire liée à la consommation des tourteaux de cotonniers portant l'événement de transformation GHB614 soit moindre que celle des mêmes produits dérivés des cotonniers témoins. Le GT « Biotechnologie » note toutefois que l'étude de toxicité subchronique pendant 90 jours chez le rat nourri avec des tourteaux toastés de cotonnier GHB614 ne répond pas aux exigences actuelles du règlement d'exécution (UE) n° 503/2013. De plus, en l'absence d'huile ou de graines de cotonniers dans le régime des rats, le GT « Biotechnologie » ne peut pas conclure sur la sécurité alimentaire pour l'Homme. »