

Groupe de travail GT « Biotechnologie »

**Procès-verbal de la réunion
du 30 septembre 2021**

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 le 30 septembre 2021 - Matin :

Monsieur Rémy CACHON, Madame Martine CLAUW, Monsieur Michel GAUTIER, Monsieur Florian GUILLOU, Madame Nolwenn HYMERY, Monsieur Alban JACQUES, Madame Gisèle KANNY, Monsieur Bernard KLONJKOWSKI, Monsieur Thomas LALOË, Monsieur Michel LESSIRE, Monsieur Pierre ROUGÉ, Monsieur Rémi SERVIEN, Madame Patricia TAILLANDIER, Madame Laurence VERNIS

Coordination scientifique de l'Anses

Etaient absents ou excusés :

Madame Elisabeth BAEZA, Monsieur Luc FERRARI, Madame Agnès PIQUET, Madame Béatrice SEGURENS, Madame CORINNE TEYSSIER, Monsieur Hervé VANDERSCHUREN

Présidence

La séance se tient uniquement sur la matinée. Monsieur Florian GUILLOU assure la présidence de la séance.

1. ORDRE DU JOUR

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

- Demande d'avis relatif à l'évaluation de données complémentaires concernant le colza génétiquement modifié 73496 (dossier n° EFSA-GMO-NL-2012-109, saisine 2021-SA-0124).

2. GESTION DES RISQUES DE CONFLIT D'INTERETS

Le résultat de l'analyse des liens d'intérêts déclarés dans les DPI¹ et du point à l'ordre du jour mentionné au point 1 n'a pas mis en évidence de risque de conflit d'intérêts. En complément de cette analyse, le président demande aux membres du GT s'ils ont des liens voire des conflits d'intérêts qui n'auraient pas été déclarés ou détectés. Les experts n'ont rien à ajouter concernant le point à l'ordre du jour de cette réunion mentionné ci-dessus.

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

Demande d'avis relatif à l'évaluation de données complémentaires concernant le colza génétiquement modifié 73496 (dossier n° EFSA-GMO-NL-2012-109)

Numéro de la saisine : 2021-SA-0124

Le président vérifie que le quorum est atteint avec 14 experts sur 20 experts composant le GT, dont aucun membre ne présente de risque de conflit d'intérêt pour cette saisine.

L'Anses a été saisie le 2 juillet 2021 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 l'évaluation de données complémentaires concernant le colza génétiquement modifié 73496 (dossier n° EFSA-GMO-NL-2012-109).

Le colza 73496 est issu d'une variété de l'espèce *Brassica napus* qui a été génétiquement modifiée afin d'introduire dans son génome la cassette d'expression portant le gène *gat4621* codant la glyphosate N-acétyl-transférase 4621 (protéine GAT4621). La protéine GAT4621 confère à la plante la tolérance au glyphosate par acétylation de celui-ci. Si ce colza venait à être importé, il devrait satisfaire à la réglementation relative à l'utilisation des produits phytosanitaires sur ce type de plantes.

Le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché, au titre du Règlement (CE) n° 1829/2003, du colza génétiquement modifié 73496 développé afin d'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-NL-2012-109) a été évalué par l'Anses à la demande de la DGCCRF en 2012-2013 (saisine 2012-SA-0265)².

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, la DGCCRF a saisi de nouveau l'Anses afin qu'elle procède à l'évaluation des données complémentaires pour disposer d'un avis actualisé.

Sept rapporteurs ont été nommés en séance du 8 juillet 2021. L'expertise collective a été réalisée lors des séances du 26 août, du 16 septembre et du 30 septembre 2021, sur la base de leurs

¹ DPI : Déclaration Publique d'Intérêts

² Anses. 2013. Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail du 27 février 2013 relatif à une demande d'autorisation de mise sur le marché, au titre du règlement CE n° 1829/2003 du colza génétiquement modifié 73496 développé afin d'être tolérant au glyphosate, pour l'importation, la transformation ainsi que l'utilisation en alimentation humaine et animale de cet OGM (dossier n° EFSA-NL-2012-109). Saisine 2012-SA-0265.

rapports d'expertise. L'évaluation du dossier a été conduite en se basant sur les documents guides de l'EFSA (2010³) et du Panel GMO de l'EFSA (2006⁴ et 2011⁵) ainsi que sur les éléments complémentaires jugés nécessaires par les experts du GT « Biotechnologie ».

Les rapports d'expertise et les discussions de séance ont porté sur des informations complémentaires apportées par le pétitionnaire sur :

- la caractérisation moléculaire de la plante génétiquement modifiée (PGM) ;
- l'évaluation comparative de la composition et des caractéristiques agronomiques et phénotypiques de la PGM avec des colzas conventionnels ;
- l'évaluation comparative de la composition des denrées et aliments pour animaux produits à partir de graines de la PGM et de colzas témoins ;
- les méthodes statistiques utilisées dans les études ;
- l'évaluation de la toxicité potentielle de la protéine nouvellement exprimée, des acides aminés N-acétylés et de la PGM ;
- l'évaluation de l'allergénicité potentielle de la PGM ;
- l'évaluation nutritionnelle du N-acétyl aspartate (NAA) et de la PGM chez le poulet ;
- l'exposition alimentaire des animaux et de l'Homme,
- la revue de la littérature.

Les discussions principales ont porté sur :

- la caractérisation moléculaire :

Dans l'avis de l'Anses du 27 février 2013, le GT « Biotechnologie » indiquait qu'une analyse plus précise du site d'insertion avec une comparaison des séquences génomiques de colza avant et après l'insertion était nécessaire pour une caractérisation complète. Les éléments complémentaires présents dans cette nouvelle saisine permettent de mettre en évidence une inversion chromosomique d'un fragment d'ADN de 9,2 millions de paires de bases suivie d'une réparation entre la variété de colza parentale et la variété 73496. Les experts observent que l'extrémité du fragment d'ADN inversé se trouvant en 3' du site d'insertion de la cassette d'expression du gène *gat4621* est suffisamment caractérisée alors que la deuxième extrémité du fragment d'ADN inversé l'est seulement par le positionnement de marqueurs SNP. Ils considèrent que cela est insuffisant pour mettre en évidence des délétions ou des remaniements potentiels de séquences et pour identifier une potentielle interruption d'un gène. La caractérisation de cette région permettrait de compléter l'évaluation moléculaire.

- l'étude de toxicité subchronique pendant 90 jours chez le rat consommant du N-acétyl aspartate (NAA) :

Considérant la concentration très élevée en NAA dans les graines de colza 73496, des tests de toxicité supplémentaires avaient été réalisés sur cet acide aminé N-acétylé. Une réexpertise des résultats de l'étude de toxicité subchronique pendant 90 jours conduit les experts à établir la NOAEL à la dose intermédiaire de NAA testée, 229,5 mg/kg p.c./jour.

- la transformation des graines en isolats de protéines :

En plus de la composition des tourteaux et de l'huile discutée dans le dossier initial, des compléments d'information ont été apportés sur la transformation des graines en isolats de protéines. Les teneurs en 5 acides aminés acétylés [N-acétyl aspartate (NAA), N-acétyl glutamate (NAG), N-acétyl thréonine (NAT), N-acétyl glycine (NAGly) et N-acétyl sérine (NAS)] ont été mesurées dans les isolats de protéines et dans les jus d'extraction, co-produits de cette

³ EFSA. 2010. "Application of systematic review methodology to food and feed safety assessments to support decision making". EFSA Journal 8(6):1637. 90 pp.

⁴ EFSA GMO Panel. 2006. "Guidance document of the Scientific Panel on Genetically Modified Organisms for the risk assessment of genetically modified plants and derived food and feed." EFSA Journal 99: 1-100

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

production. Les experts regrettent que la protéine GAT4621 n'ait pas été recherchée dans ces deux matrices alimentaires et que la composition n'ait pas été analysée au-delà des acides aminés N-acétylés.

- la consommation d'isolats de protéines par l'Homme :

Le pétitionnaire a considéré la consommation potentielle d'isolats de protéines en se basant sur l'avis relatif à la sécurité d'un isolat de protéines de colza comme nouvel aliment (EFSA NDA panel, 2013)⁶. En Europe, l'Homme consomme presque uniquement le colza sous forme d'huile. Cependant, les experts considèrent qu'il serait nécessaire de documenter l'allergénicité et de surveiller la consommation de colza sous forme d'isolats de protéines et de poudres, si elle devait se développer pour ces produits de consommation. Ces denrées représenteraient alors des voies d'exposition nouvelles pouvant potentiellement conduire à une sensibilisation aux protéines de colza. L'avis du panel NDA de l'EFSA (2013)⁶ mentionne également cette préoccupation.

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

Les experts adoptent à l'unanimité les conclusions de l'expertise relative à l'évaluation de données complémentaires concernant le colza génétiquement modifié 73496 (dossier n° EFSA-GMO-NL-2012-109). Le GT « Biotechnologie » conclut : « *Les éléments complémentaires présentés dans le dossier répondent aux interrogations du GT « Biotechnologie » relatives à la caractérisation du site d'insertion de la cassette d'expression du gène gat4621 (Anses, 2013). Suite à la mise en évidence d'une inversion chromosomique d'un fragment d'ADN, le GT « Biotechnologie » considère que le remaniement chromosomique, non identifié dans le dossier initial, est insuffisamment caractérisé.*

Les données obtenues sur les colzas mis en œuvre dans les essais au champ ont été de nouveau analysées statistiquement pour évaluer la composition des graines et les caractéristiques agronomiques et phénotypiques du colza 73496. Les nouveaux résultats ne modifient pas les conclusions initiales du GT « Biotechnologie » (Anses, 2013).

Aucune information nouvelle n'a été apportée sur le glyphosate, le N-acétyl glyphosate, l'acide amino méthyl phosphonique (AMPA) et le N-acétyl AMPA. Le GT « Biotechnologie » rappelle que si le colza 73496 venait à être importé, il devrait satisfaire à la réglementation européenne relative aux limites maximales de résidus de produits phytopharmaceutiques sur ce type de plantes.

Les huiles RBD issues de graines de colza 73496 présentent une composition semblable aux huiles RBD issues de graines de variétés de colza considérées comme « faible en acide érucique » (Anses, 2013). Les teneurs en acides aminés N-acétylés, principalement le NAA et le NAG, sont plus élevées dans les tourteaux, jus d'extraction et isolats de protéines fabriqués à partir des graines de colza 73496 que dans ces mêmes produits fabriqués à partir de graines de colza témoin. La teneur en protéine GAT4621 aurait dû être mesurée par le pétitionnaire dans les isolats de protéines et les jus d'extraction.

Les nouvelles études de toxicité pendant 28 jours chez la souris permettent d'établir la NOAEL de la protéine GAT4621 à la dose de 595,5 mg/kg p.c./jour.

Les nouvelles données ne modifient pas les conclusions de l'avis de l'Anses du 27 février 2013 pour le choix des NOAEL des acides aminés N-acétylés NAG et NAT.

⁶ EFSA NDA Panel. 2013. "Scientific Opinion on the safety of "rapeseed protein isolate" as a Novel Food ingredient". EFSA Journal 11(10):3420, 23 pp

Sur la base de l'étude de toxicité subchronique pendant 90 jours chez le rat, le GT « Biotechnologie » considère qu'en raison de l'hypertrophie des cellules acineuses des glandes salivaires à la plus forte dose testée, la NOAEL du NAA devrait être établie à la dose intermédiaire qui correspond à 229,5 mg/kg p.c./jour.

L'étude de toxicité subchronique pendant 90 jours avec le colza 73496 chez le rat met en œuvre une seule dose et un nombre faible d'animaux par groupe ce qui augmente le risque d'avoir une puissance insuffisante des tests statistiques.

La nouvelle étude de tolérance chez le poulet mâle réalisée avec une alimentation complétée par du NAA permet d'établir la NOAEL chez le poulet à la dose forte de 119 mg/kg p.c./jour qui correspond à un régime contenant 42,4 % de tourteaux de colza 73496.

Sur la base de l'ensemble du dossier initial et des informations complémentaires, le GT « Biotechnologie » ne peut pas se prononcer sur la sécurité du colza 73496.

Dans le cas où ce colza viendrait à être commercialisé en Europe, le GT « Biotechnologie » recommande au pétitionnaire d'organiser un plan de surveillance de la denrée alimentaire ou de l'aliment pour animaux génétiquement modifié consécutive à sa mise sur le marché. »

M. Florian GUILLOU
Président du GT BIOTECHNOLOGIE