



Maisons-Alfort, le 6 mars 2014

AVIS

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

**relatif à l'évaluation des données complémentaires relatives au soja génétiquement modifié
BPS-CV127-9 (dossier n° EFSA-GMO-NL-2009-64)**

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 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 rendus publics.

L'Anses a été saisie le 7 février 2014 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 d'évaluation des données complémentaires relatives au soja génétiquement modifié BPS-CV127-9 (dossier n° EFSA-GMO-NL-2009-64).

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 (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. L'EFSA a cependant offert la possibilité aux Etats membres de faire connaître leurs observations sur les dossiers initiaux.

Dans ce cadre, le dossier n° EFSA-GMO-NL-2009-64 de demande d'autorisation de mise sur le marché du soja génétiquement modifié BPS-CV127-9 a été évalué par l'AFSSA en 2009 (saisine 2009-SA-0199). Dans son avis du 20 octobre 2009¹, l'Agence indiquait qu'elle ne pouvait pas conclure sur la sécurité sanitaire de cet OGM en l'absence d'une étude de toxicité sub-chronique de 90 jours chez le rat.

¹ Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à un dossier d'autorisation de mise sur le marché du soja génétiquement modifié BPS-CV127-9 tolérant à des herbicides, pour l'importation et la transformation ainsi que l'utilisation en alimentation humaine et animale de graines et de leurs produits dérivés, au titre du règlement (CE) n° 1829/2003. <http://www.anses.fr/sites/default/files/documents/BIOT2009sa0199.pdf>

Depuis, le pétitionnaire a fourni des données complémentaires par rapport au dossier initial, dont une étude de toxicité sub-chronique de 90 jours, et l'EFSA a rendu son avis le 5 décembre 2013. Dans l'imminence du vote par les Etats membres sur ce dossier au Comité Permanent de la Chaîne Alimentaire et de la Santé Animale (CPCASA), section OGM, la DGCCRF a saisi l'Anses afin de procéder à l'évaluation de ces données complémentaires.

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 (Mai 2003) ».

L'expertise collective a été effectuée par le Groupe de Travail (GT) « Biotechnologie », réuni le 20 février 2014. L'évaluation du dossier se base sur les lignes directrices de l'EFSA² et ³ et 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 rendues publiques *via* le site internet de l'Anses (www.anses.fr).

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU GROUPE DE TRAVAIL

3.1 Information générale

Le soja BPS-CV127-9 a été génétiquement modifié pour introduire dans son génome le gène *ahas1* (aussi nommé *crs1-2*) d'*Arabidopsis thaliana*. Ce gène code une forme mutée de la grande sous-unité de l'acétohydroxyacide synthase (ou acétolactate synthase (ALS)), qui confère à la plante une tolérance aux herbicides de la famille des imidazolinones. Il convient de rappeler que si ce soja venait à être importé, il devrait satisfaire à la réglementation relative à l'utilisation des produits phytosanitaires sur ce type de plantes.

3.2 Rappels sur l'évaluation de la sécurité sanitaire du soja BPS-CV127-9

Le dossier initial déposé à l'EFSA en 2009 (dossier n° EFSA-GMO-NL-2009-64) correspondait à une première demande d'autorisation de mise sur le marché du soja génétiquement modifié BPS-CV127-9, pour l'importation et la transformation, ainsi que l'utilisation en alimentation humaine et animale de ses graines et produits dérivés, au titre du règlement (CE) n° 1829/2003. Il ne concernait pas sa mise en culture. L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a été saisie le 21 juillet 2009 par la DGCCRF d'une demande d'avis relatif à cette demande d'autorisation de mise sur le marché. Dans son avis du 20 octobre 2009 (saisine 2009-SA-0199), elle concluait que :

"Les études et expériences relatives à la caractérisation moléculaire de l'événement sont complètes et conformes aux exigences pour ce type de demande. Leurs analyses suggèrent que l'insertion du transgène dans le génome du soja BPS-CV127-9 n'est pas de nature à entraîner d'effet néfaste.

Les résultats de l'analyse de composition chimique des graines de soja BPS-CV127-9 et de ses produits dérivés montrent une équivalence avec les graines provenant de soja témoin non

² Guidance for risk assessment of food and feed from genetically modified plants, The EFSA Journal 2011; 9(5): 2150.

³ Guidance document of the Scientific Panel on Genetically Modified Organisms for the risk assessment of genetically modified plants and derived food and feed, The EFSA Journal 2006; 99: 1-100.

génétiqnement modifié. Cependant, les intermédiaires métaboliques produits par l'enzyme AHAS auraient pu faire partie de l'analyse.

Sur la base des paramètres étudiés, l'expérience d'alimentarité réalisée chez les poulets permettrait de conclure que le soja portant l'événement BPS-CV127-9 n'est pas différent d'un point de vue nutritionnel de son témoin non transgénique et des variétés commerciales. Toutefois, cette étude aurait du comporter l'analyse des caractéristiques de la carcasse.

L'évaluation toxicologique permet de s'assurer de la sécurité sanitaire des protéines nouvellement exprimées par le transgène. Cependant, afin d'évaluer la sécurité du soja CV127, une étude de toxicité sub-chronique de 90 jours aurait dû être présentée.

En conséquence, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments ne peut pas conclure sur la sécurité sanitaire des sojas portant l'événement de transformation BPS-CV127-9."

Le 5 décembre 2013, le panel OGM de l'EFSA a rendu un avis favorable sur l'utilisation du soja BPS-CV127-9 et de ses produits dérivés pour l'importation, la transformation et l'utilisation en alimentation humaine et animale.

3.3 Analyse des éléments fournis par le pétitionnaire

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

A. Identification et caractérisation du danger

A.4 Evaluation toxicologique

A.4.1 Lignes directrices normalisées des tests de toxicité

La toxicité potentielle du soja génétiquement modifié BPS-CV127-9 a été évaluée à partir d'analyses et de tests réalisés sur la protéine AtAHAS et sur le tourteau destiné à l'alimentation animale.

L'étude de toxicité sub-chronique de 90 jours chez le rat a été réalisée selon un protocole s'appuyant sur la ligne directrice OCDE 408⁴ - excepté que seuls deux niveaux de soja BPS-CV127-9 et de la variété parentale Conquista ont été inclus dans le régime alimentaire, selon les recommandations de l'EFSA⁵ et⁶ - et en conformité avec les B.P.L.

A.4.2 Evaluation des protéines nouvellement produites

Les analyses bioinformatiques ont été actualisées (2013) par rapport à celles fournies dans le dossier initial de 2009. Elles ne mettent pas en évidence d'homologies de séquence globale et locale entre les protéines exprimées et des protéines toxiques connues.

Le dossier initial comportait un test de toxicité aiguë sur des souris par administration orale unique de la protéine AtAHAS, obtenue par expression dans une souche d'*E. coli*. Aucun effet toxique n'a été observé à la dose maximale testée, soit 5.000 mg/kg.

⁴ OCDE (1998). Guideline for testing of chemicals N°408. Repeated dose 90-day oral toxicity study in rodents. Paris, France.

⁵ Guidance document of the Scientific Panel on Genetically Modified Organisms for the risk assessment of genetically modified plants and derived food and feed, The EFSA Journal 2006; 99: 1-100.

⁶ EFSA (2008). Safety and nutritional assessment of GM plants and derived food and feed: the role of animal feeding trials. *Food and Chemical Toxicology*, **46**: S2-S70.

A.4.5 Evaluation de l'aliment dérivé de plante GM (denrées alimentaires et/ou aliments pour animaux)

A.4.5.1 Dispositif expérimental et réalisation de l'étude de toxicité sub-chronique de 90 jours chez les rongeurs

L'étude a été réalisée avec des tourteaux de soja dérivés de la lignée CV 603. Cette lignée contient le même ADN-T que la lignée CV 127, qui fait l'objet de la demande d'autorisation de mise sur le marché, et les éléments présentés dans le dossier initial montrent que les données de sécurité obtenues sur la lignée CV 127 sont applicables à la lignée CV 603.

Le soja CV 603, la variété parentale Conquista et les variétés commerciales Monsoy 8001 et Coodetec 217 ont été cultivés au Brésil pendant la saison 2006-2007. Il n'est pas précisé si le soja génétiquement modifié a été traité par l'un des herbicides auxquels il est tolérant, ni la nature des traitements reçus par la variété Conquista et les variétés commerciales. Les tourteaux entrant dans les régimes alimentaires ont été contrôlés et les mycotoxines dosées dans les graines et les tourteaux (aflatoxines B1, B2, G1, G2, zéaralénone et ochratoxine A) ne sont pas détectables.

Huit groupes de 10 rats mâles et 10 rats femelles, lignée Wistar, ont été nourris avec les régimes alimentaires suivants :

- 11 % de la variété parentale Conquista (groupe 0),
- 33 % de la variété parentale Conquista (groupe 1),
- 11 % de la lignée CV 603 (groupe 2),
- 33 % de la lignée CV 603 (groupe 3),
- 11 % de la variété commerciale Monsoy 8001 (groupe 4),
- 33 % de la variété commerciale Monsoy 8001 (groupe 5),
- 11 % de la variété commerciale Coodetec 217 (groupe 6),
- 33 % de la variété commerciale Coodetec 217 (groupe 7),

Les animaux (5 par cage et par sexe) ont été observés une à deux fois par jour pour la létalité et les signes cliniques généraux, de façon hebdomadaire pour le poids corporel et la consommation alimentaire et pour un examen physique détaillé. La consommation hydrique a fait l'objet d'un examen visuel quotidien. Un test visant à rechercher des effets neurotoxiques a été pratiqué en fin d'étude chez tous les animaux (test FOB et activité locomotrice exploratoire), ainsi qu'un examen ophtalmologique avant (tous les groupes) et en fin de traitement (groupes nourris avec les régimes alimentaires contenant 33 % de tourteau de soja (groupes 1, 3, 5 et 7)). Les examens hématologiques, biochimiques sanguins et urinaires ont été pratiqués en fin d'étude, avant examen macroscopique et microscopique des organes, certains étant pesés.

A.4.5.2 Interprétation des études sur animaux

Aucune modification de l'évolution pondérale et des paramètres cliniques ayant un sens biologique n'a été observée. Quelques paramètres hématologiques (hématocrite et hémoglobine) et biochimiques (phosphatases alcalines et alanine aminotransférase) ont été significativement modifiés à la dose de 33 % chez les femelles ou les mâles. Toutefois, les variations observées restent dans les limites des données historiques issues de 11 études produites par le même centre investigateur. Dans ces conditions, et en l'absence de signes lésionnels macro- ou microscopiques, ces différences ne permettent pas de conclure à un effet toxique.

A.4.6 Conclusions

L'étude de toxicité sub-chronique de 90 jours chez le rat, réalisée avec des tourteaux de soja toastés et déshuilés, ne met pas en évidence d'effets ayant une signification biologique. Elle documente essentiellement le risque lié à la consommation de protéines pour l'alimentation animale ou humaine. La dose sans effet observé (NOEL) équivaut à 33 % de soja.

Compte tenu de la faible quantité d'huile présente dans ce tourteau, l'étude ne peut documenter le risque lié à l'huile, qui par ailleurs ne contient pas la protéine exprimée.

Cette étude, mise en œuvre avant les recommandations de l'Anses et de l'EFSA (2011)⁷ et ⁸, ne comporte pas d'évaluation de la puissance des tests statistiques.

A.5 Evaluation de l'allergénicité

Les analyses bioinformatiques ont été actualisées (2013) par rapport à celles du dossier initial de 2009. Elles ne mettent pas en évidence d'homologies de séquence globale et locale entre les protéines exprimées et les allergènes avérés d'une banque de séquences.

Le pétitionnaire a également fourni une étude de dégradation de la protéine en milieu digestif simulé, réalisée en 2013. Elle confirme la faible résistance de la protéine AtAHAS à la protéolyse digestive.

B. Evaluation de l'exposition - consommation / extension d'emploi

Une estimation de la consommation de produits alimentaires dérivés du soja BPS-CV127-9 et par conséquent de protéines AtAHAS a été calculée sur la base des données de consommation en protéines de soja de la FAO (2003). Selon les pays, l'exposition à la protéine AtAHAS est comprise entre 0,05 et 24 ng/kg de poids corporel, ce qui est largement inférieur à :

- la dose sans effet toxique de 5.000 mg/kg du test de toxicité aiguë sur des souris par administration orale unique de la protéine AtAHAS,
- à la NOEL équivalente à 33 % de soja dans le régime alimentaire, obtenue dans l'étude de toxicité sub-chronique de 90 jours chez le rat.

3.4 Conclusions du groupe de travail

Le pétitionnaire a complété son dossier initial en réalisant une étude de toxicité par administration répétée de 90 jours chez le rat. Il fournit également de nouvelles analyses bioinformatiques. L'ensemble de ces éléments ne permet pas d'identifier un risque sanitaire lié à la consommation de graines et produits dérivés du soja BPS-CV127-9.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de la sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail endosse les conclusions du Groupe de travail « Biotechnologie ».

Le directeur général

Marc Mortureux

MOTS-CLES

OGM, Soja BPS-CV127-9, tolérance aux inhibiteurs de l'ALS

⁷ Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (2011). 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. Avis de l'ANSES, rapport d'expertise collective, 95 pages.

⁸ EFSA guidance on conducting repeated-dose 90-day oral toxicity study in rodents on whole food/feed. The EFSA Journal 2011; 9(12):2438.