

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 3 août 2017

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

relatif à une demande d'autorisation de mise sur le marché, au titre du Règlement (CE) n° 1829/2003, du cotonnier génétiquement modifié DAS-81910-7 développé pour être tolérant au glufosinate-ammonium et au 2,4-D, pour l'importation, la transformation ainsi que l'utilisation en alimentation humaine et animale de cet OGM (dossier n° EFSA-GMO-NL-2016-136)

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 9 mai 2017 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 cotonnier génétiquement modifié DAS-81910-7 développé pour être tolérant au glufosinate-ammonium et au 2,4-D, pour l'importation, la transformation ainsi que l'utilisation en alimentation humaine et animale de cet OGM (dossier n° EFSA-GMO-NL-2016-136).

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 États membres de faire connaître leurs observations sur les dossiers initiaux. C'est dans ce cadre que la DGCCRF a sollicité l'avis de l'Anses.

Le Règlement d'exécution (UE) n° 503/2013 s'applique pour ce dossier.

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 le 18 mai, le 15 juin et le 20 juillet 2017, sur la base de rapports initiaux rédigés par cinq rapporteurs. Elle a été menée en se fondant sur les lignes directrices du Panel GMO de l'EFSA (2006, 2011) et de l'EFSA (2014) 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 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.

PARTIE I - INFORMATIONS GÉNÉRALES

Le cotonnier est une plante arbustive de la famille des Malvacées. L'espèce *Gossypium hirsutum*, allotétraploïde originaire d'Amérique centrale, fournit la majorité de la production mondiale. Le cotonnier est une plante à croissance indéterminée : sur une même plante, on trouve des fruits, ou capsules, qui renferment les graines, ainsi que des boutons floraux. Les fibres qui entourent les graines à maturité sont utilisées dans l'industrie textile. La graine fournit de l'huile et un tourteau protéiné, qui contient du gossypol, un polyphénol toxique pour l'être humain et les animaux monogastriques. Des variétés sans gossypol, dites "glandless", ont été sélectionnées et sont utilisées pour l'alimentation animale et humaine.

Les principaux pays producteurs de coton sont l'Inde, les USA, le Pakistan et le Brésil, qui représentent environ 70 % de la production mondiale. En 2014, cette production était de 34 668 046 tonnes (FAOSTAT¹) et 68 % du cotonnier cultivé était génétiquement modifié (James, 2014).

Le cotonnier DAS-81910-7 appartient à l'espèce *Gossypium hirsutum*. Il a été génétiquement modifié afin d'introduire dans son génome les cassettes d'expression des gènes *aad-12* et *pat*. Ces gènes codent les protéines AAD-12 et PAT, qui confèrent à la plante la tolérance aux herbicides 2,4-D (acide 2,4-dichlorophénoxyacétique) et glufosinate-ammonium, respectivement. 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 cotonnier DAS-81910-7. Il ne concerne pas sa mise en culture. Il convient de rappeler que si des cotonniers tolérants à un (des) herbicide(s) venaient à être importés, ils devraient satisfaire à la réglementation européenne relative aux limites maximales de résidus de produits phytosanitaires.

PARTIE II - INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

II.1. Identification et caractérisation des dangers

II.1.1. Informations concernant les plantes réceptrices ou (le cas échéant) parentales

La transformation génétique a été réalisée sur la variété Coker 310. Cinq générations d'autofécondation (T₁ à T₅) ont été produites à partir de la plante initiale transformée (T₀), ainsi qu'une F₁ issue du croisement de la T₃ avec une lignée élite. Cette F₁ a été croisée avec la lignée élite pour produire la génération BC₁F₁, à partir de laquelle des générations BC₁F₂ et BC₁F₃ ont été obtenues par autofécondation.

¹ <http://faostat3.fao.org/home/F>

II.1.2. Caractérisation moléculaire

II.1.2.1. Informations concernant la modification génétique

La transformation génétique a été réalisée avec la souche LBA4404 d'*Agrobacterium tumefaciens* sur des segments d'hypocotyles. Des graines de cotonnier ont été mises à germer sur un milieu basal. Des segments d'hypocotyles ont été prélevés et co-cultivés avec la souche LBA4404 d'*A. tumefaciens* désarmée de son pouvoir pathogène et portant le plasmide pDAB4468. Aucun plasmide assistant (helper) ni ADN entraîneur (carrier) n'a été utilisé pour la transformation. Les hypocotyles transformés ont été sélectionnés sur un milieu de culture contenant du glufosinate-ammonium (sélection des cellules végétales transformées) et de la carbénicilline (contre-sélection des agrobactéries). Ils ont ensuite été placés sur un milieu favorisant la différenciation des plantes. Enfin, les plantes transformées ont été transférées sur sol.

L'ADN-T contenu dans le vecteur binaire pDAB4468 utilisé pour la transformation comporte 3 bordures droites et 1 bordure gauche. Il contient les cassettes d'expression des deux gènes d'intérêt, *aad-12* et *pat*, ainsi que la séquence RB7-MAR, qui provient du tabac (*Nicotiana tabacum*) et permet d'optimiser l'expression des gènes *aad-12* et *pat* (augmentation de leur expression et réduction du silencing). A l'extérieur de l'ADN-T, le plasmide pDAB4468 porte 2 origines de réplication et un gène conférant aux bactéries la résistance à la spectinomycine.

La cassette d'expression du gène *aad-12* comprend la séquence codante du gène placée sous le contrôle du promoteur AtUbi10 d'*Arabidopsis thaliana* et de la région 3' (3'UTR et terminateur) de l'ORF23 du plasmide pTi15955 d'*A. tumefaciens* (AtuORF23). L'utilisation du promoteur AtUbi10 permet d'obtenir une expression constitutive du gène *aad-12*. Ce gène a pour origine *Delftia acidovorans*, qui est une bactérie du sol. Sa séquence a été modifiée afin d'optimiser l'usage des codons pour une expression dans la plante. Il présente 80 % d'identité avec le gène d'origine et code l'aryloxyalkanoate dioxygénase-12 (AAD-12, 32 kDa), qui confère à la plante la tolérance au 2,4-D *via* sa dégradation.

La cassette d'expression du gène *pat* comprend la séquence codante du gène placée sous le contrôle du promoteur CsVMV du virus de la mosaïque des nervures du manioc et de la région 3' (3'UTR et terminateur) de l'ORF1 du plasmide pTi15955 d'*A. tumefaciens* (AtuORF1). L'utilisation du promoteur CsVMV permet d'obtenir une expression constitutive du gène *pat*. Ce gène a pour origine *Streptomyces viridochromogenes*, qui est une bactérie du sol. Sa séquence a été modifiée afin d'optimiser l'usage des codons pour une expression dans la plante. Il code la phosphinothricine acétyltransférase PAT (20 kDa), qui confère à la plante la tolérance au glufosinate-ammonium *via* sa métabolisation en N-acétyl-glufosinate (NAG), qui n'est pas phytotoxique.

II.1.2.2. Informations concernant la plante génétiquement modifiée

L'analyse moléculaire du cotonnier DAS-81910-7 repose sur des analyses de type Southern blot et sur l'amplification par PCR et le séquençage de l'insert (6389 pb) et des régions flanquantes en 5' et en 3' de l'insert (1373 et 1071 pb, respectivement). Les analyses de type Southern blot ont été menées sur les générations T₂ à T₅ et sur les générations BC₁F₂ et BC₁F₃. L'analyse de l'expression des protéines AAD-12 et PAT a été réalisée sur la génération BC₁F₃. Enfin, l'analyse de l'héritabilité phénotypique des caractères a été effectuée sur les générations T₁ et BC₁F₂. Dans toutes ces analyses, le pétitionnaire a utilisé les témoins appropriés.

Les résultats montrent :

- une insertion unique de l'ADN-T ;
- l'identité d'organisation et de séquence de l'ADN-T inséré dans le génome du cotonnier DAS-81910-7 avec celles de l'ADN-T présent dans le vecteur pDAB4468 ;
- une délétion de 159 pb dans le génome de la plante au site d'insertion ;

- l'absence de séquences issues du squelette du vecteur plasmidique.

Les analyses bioinformatiques ne mettent pas en évidence de cadre ouvert de lecture (ORF) putatif, sur l'ADN-T et au niveau des jonctions, présentant des homologies de séquence avec des gènes codant une toxine ou un allergène connu. La modification génétique ne semble pas avoir interrompu un gène du cotonnier.

Les teneurs des protéines AAD-12 et PAT dans la plante entière à maturité et dans différents tissus (racines, feuilles, boutons floraux, fleurs, capsules, graines et pollen) prélevés à différents stades de développement de la plante ont été mesurées à l'aide de tests ELISA. Les plantes ont été cultivées sur 6 sites aux USA en 2012, avec et sans traitement avec du glufosinate-ammonium et du 2,4-D. Les teneurs des protéines AAD-12 et PAT sont quantifiables dans la plante entière à maturité et dans tous les tissus analysés. Les moyennes et écart-types ont été calculés sur l'ensemble des données sans distinction du traitement, ce qui est regrettable. Dans les graines au stade mature, la teneur en protéine AAD-12 est de $18,75 \pm 4,81$ ng/mg de matière sèche (étendue des valeurs : 6,75 - 27,77 ng/mg de matière sèche) et la teneur en protéine PAT est de $3,85 \pm 0,79$ ng/mg de matière sèche (étendue des valeurs : 2,37 - 5,71 ng/mg de matière sèche).

Une analyse de ségrégation a été réalisée. Elle permet de conclure que l'insertion est stable, unique et à hérédité mendélienne.

II.1.2.4. Conclusions de la caractérisation moléculaire

Les éléments présentés dans le dossier concernant la caractérisation moléculaire du cotonnier DAS-81910-7 permettent de caractériser ce cotonnier et ne sont pas évocateurs d'un risque lié à son utilisation en alimentation animale ou humaine.

II.1.3. Evaluation comparative

Préambule : dans le document principal (synthèse) du dossier, le pétitionnaire ne fait référence qu'à des essais menés en 2012, alors que dans l'étude correspondante (Ekmay, 2016), il fait référence à des essais réalisés en 2012 et en 2013. Or, les tableaux dans lesquels les résultats des tests de différence et d'équivalence sont présentés sont identiques entre les 2 documents, ce qui est très improbable avec 2 jeux de données différents. Le pétitionnaire devra donc montrer que l'évaluation comparative du cotonnier DAS-81910-7 a été réalisée en utilisant toutes les données disponibles (2012 et 2013). Les paragraphes qui suivent correspondent à ce qui est présenté dans l'étude Ekmay (2016).

II.1.3.1. Choix de l'équivalent non transgénique et des comparateurs supplémentaires

Le pétitionnaire indique que le cotonnier DAS-81910-7 est comparé avec une variété témoin non génétiquement modifiée de même fonds génétique ainsi qu'avec 6 et 9 variétés commerciales conventionnelles de cotonnier dans les essais de 2012 et de 2013, respectivement. Toutefois, le témoin est codé "TSN303206" dans l'étude Ekmay (2016), ce qui ne permet pas de vérifier qu'il s'agit de la variété Coker 310, comme indiqué dans le document principal.

II.1.3.2. Dispositif expérimental et analyse statistique des données issues des essais au champ pour l'analyse comparative

Le cotonnier DAS-81910-7, la variété témoin et les variétés commerciales (3 variétés par site) ont été cultivés sur 8 sites en 2012 et 3 sites en 2013. Ces sites étaient situés dans les zones de production de coton aux USA. Sur chaque site, le cotonnier DAS-81910-7 a été cultivé avec ou sans traitement avec du glufosinate-ammonium et du 2,4-D (respectivement T et NT). Chaque modalité (variété témoin, variétés commerciales et variété génétiquement modifiée T et NT) a été répétée quatre fois sur chaque site selon un plan d'expérience en blocs randomisés. Les caractéristiques de ce plan d'expérience respectent les recommandations du Panel GMO de l'EFSA (2011).

Les caractéristiques agronomiques, phénotypiques et de composition sont comparées à l'aide d'analyses de variance (ANOVA) réalisées avec un modèle linéaire mixte incluant :

- un effet fixe "génotype" (indiquant s'il s'agit du cotonnier DAS-81910-7, de la variété témoin ou des variétés commerciales de référence) ;
- des effets aléatoires : "site", "bloc dans le site" et "variété commerciale".

Le modèle statistique utilisé, qui inclut un effet fixe "génotype" et un effet aléatoire "variété commerciale", correspond à celui proposé par le Panel GMO de l'EFSA (2011).

Le cotonnier DAS-81910-7 est comparé à la variété témoin par des tests de différence et aux variétés commerciales de référence par des tests d'équivalence. L'erreur de type 1 retenue par le pétitionnaire est de 10 % pour les tests de différence et de 5 % pour les tests d'équivalence. Les résultats des tests statistiques sont interprétés selon l'approche décrite par le Panel GMO de l'EFSA (2010), en classant les variables en 4 catégories selon les résultats des tests d'équivalence et 7 types après combinaison avec les résultats des tests de différence. Pour certains paramètres, il n'est pas possible de conclure, car la faible variabilité entre les variétés commerciales de référence sur ces paramètres ne permet pas de déterminer les limites d'équivalence. Il s'agit de la teneur des graines en isoleucine, en sérine et en tryptophane.

L'ensemble des modèles et méthodes est décrit dans les annexes. Les données brutes sous format électronique et les programmes de calcul sont fournis. En revanche, les tableaux de résultats des tests de différence et d'équivalence ne comportent pas tous les résultats obtenus pour chacune des deux modalités (NT et T) et la modalité à laquelle chaque résultat correspond n'est pas précisée. Par exemple, si un composé est classé dans le type 2 pour la modalité NT et dans le type 4 pour la modalité T, seul le résultat correspondant à la modalité T est présenté, sans mention de la modalité dont il s'agit. La liste exhaustive des résultats pour chacune des deux modalités ne figure pas non plus dans les annexes du dossier.

II.1.3.3. Sélection du matériel et des composés pour analyse

L'analyse de composition a été réalisée sur la graine entière. Les composés analysés correspondent à ceux du document consensus de l'OCDE (2015), à l'exception de la vitamine C, auxquels le pétitionnaire a ajouté 15 acides gras.

II.1.3.4. Analyse comparative de la composition

Les mesures de 59 composés parmi les 64 analysés sont utilisables pour les analyses statistiques. En effet, 14 composés sont exclus de l'analyse, car plus de 50 % des valeurs mesurées sont inférieures à la limite de quantification (LOQ) de la méthode de mesure.

Tous les composés sont classés en catégorie I ou II (équivalence et équivalence plus probable que la non-équivalence, respectivement), à l'exception de la teneur en glucides, classée dans le type 6 (différence significative et équivalence moins probable que la non-équivalence) et de la teneur en acide aspartique, classée dans le type 7 (différence significative et non-équivalence). Le pétitionnaire fournit un argumentaire convaincant sur l'absence de conséquence nutritionnelle de ces écarts entre le cotonnier DAS-81910-7 et les variétés témoin et de référence. Cependant, les plages de valeurs mesurées sur les variétés commerciales de référence n'étant pas fournies dans le dossier (seules les valeurs moyennes sont disponibles), le GT « Biotechnologie » considère qu'il ne peut pas statuer sur leur signification biologique.

II.1.3.5. Analyse comparative des caractéristiques agronomiques et phénotypiques

Les caractéristiques agronomiques et phénotypiques ont été évaluées sur 9 paramètres, dont 7 ont fait l'objet de tests de différence et d'équivalence (les 2 autres ont été analysés à l'aide de tests non paramétriques). Tous ces paramètres sont classés en catégorie I ou II (équivalence). Le cotonnier DAS-81910-7 apparaît donc équivalent aux variétés commerciales sur le plan agronomique et phénotypique, à l'exception de la tolérance au glufosinate-ammonium et au 2,4-D.

II.1.3.6. Effets de la transformation

Le pétitionnaire affirme que les produits issus du cotonnier DAS-81910-7 ne devraient pas être différents de ceux issus de cotonniers conventionnels et ne présente pas d'analyse des produits transformés.

II.1.3.7. Conclusions de l'évaluation comparative

Sur la base des éléments présentés dans le dossier, il n'est pas possible de savoir si l'évaluation comparative du cotonnier DAS-81910-7 a été réalisée en utilisant toutes les données disponibles (2012 et 2013). De plus, les tableaux de résultats des tests de différence et d'équivalence ne comportent pas tous les résultats obtenus pour chacune des deux modalités (NT et T) et la modalité à laquelle chaque résultat correspond n'est pas précisée. La liste exhaustive des résultats pour chacune des deux modalités ne figure pas non plus dans les annexes du dossier. Enfin, pour l'analyse comparative de la composition, les plages de valeurs mesurées sur les variétés commerciales de référence ne sont pas fournies dans le dossier. Dans ces conditions, il n'est pas possible de conclure en ce qui concerne l'évaluation comparative du cotonnier DAS-81910-7.

II.1.4. Toxicologie

II.1.4.1. Analyse des protéines nouvellement exprimées

L'évaluation de la sécurité des protéines AAD-12 et PAT exprimées dans le cotonnier DAS-81910-7 est fondée sur les données suivantes :

- une analyse *in silico*, réalisée à l'aide de bases de données actualisées (2016), montre que ces protéines ne présentent aucune homologie de séquence avec des protéines toxiques ou allergéniques connues et répertoriées dans ces bases de données ;
- les protéines AAD-12 et PAT sont présentes en très faible quantité dans les graines, elles sont rapidement dégradées en conditions de digestion gastrique simulée et elles présentent une faible résistance à la dénaturation thermique ;
- une protéine produite à l'aide d'une souche de *Pseudomonas fluorescens*, dont l'équivalence (structure, propriétés physico-chimiques et activité enzymatique) avec la protéine PAT du cotonnier DAS-81910-7 a été démontrée, n'induit pas de mortalité chez la souris à la dose maximale de 2 000 mg/kg p.c. administrée de façon unique par voie orale (gavage). Il en est de même pour la protéine AAD-12. Cette protéine AAD-12 a également été utilisée dans une étude de toxicité par administration répétée à la dose de 1 100 mg/kg p.c./jour pendant 28 jours chez le rongeur. Aucun effet ayant une signification biologique n'a été observé.

Cette évaluation ne met pas en évidence d'élément permettant de conclure que les protéines AAD-12 et PAT exprimées dans le cotonnier DAS-81910-7 ont un effet toxique sur la santé humaine et animale. Toutefois, le GT « Biotechnologie » souligne que les accidents de gavage observés dans l'étude de 28 jours soulèvent des réserves sur les conditions de réalisation de l'étude et l'interprétation qui peut être faite des résultats.

II.1.4.2. Analyse des nouveaux constituants autres que les protéines

Le pétitionnaire ne fournit pas d'information sur la présence éventuelle de nouveaux constituants.

II.1.4.3. Informations sur les constituants naturels de la denrée alimentaire ou de l'aliment pour animaux

Aucune analyse n'a été réalisée sur des denrées alimentaires ou des aliments pour animaux dérivés du cotonnier DAS-81910-7.

II.1.4.4. Analyse de l'aliment (denrée alimentaire ou aliment pour animaux) génétiquement modifié entier

Une étude de toxicité sub-chronique de 90 jours sur rongeur a été menée en 2015, selon un protocole s'appuyant sur la ligne directrice OCDE 408 (1998) et en conformité avec les Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL).

Six groupes de 12 rats mâles et 12 rats femelles, lignée Sprague Dawley, ont été nourris avec des régimes alimentaires contenant :

- 10 % (p/p) de la variété témoin Coker 310 ;
- 5 % (p/p) de la variété génétiquement modifiée DAS-81910-7 + 5 % (p/p) de la variété témoin Coker 310 ;
- 10 % (p/p) de la variété génétiquement modifiée DAS-81910-7 ;
- 10 % (p/p) d'une variété commerciale de référence (3 variétés utilisées au total).

Le cotonnier génétiquement modifié a été traité avec les herbicides auxquels il est tolérant. Les analyses réalisées sur les aliments distribués aux 6 groupes d'animaux montrent qu'ils sont équivalents sur le plan nutritionnel et en termes de teneurs en contaminants. Le pétitionnaire fournit un argumentaire détaillé et convaincant concernant le choix d'une dose maximale de 10 % (p/p). En revanche, l'euthanasie de 2 rats, suite à une fracture accidentelle et à un traumatisme à l'avant de la patte, soulève des réserves sur les conditions de réalisation de l'étude et l'interprétation qui peut être faite des résultats. Par ailleurs, le nombre d'animaux (12 rats/groupe/sexe) ne correspond pas aux recommandations de l'Anses (2011) et du Comité scientifique de l'EFSA (2011) en la matière, et le pétitionnaire ne fournit pas d'analyse adéquate de la puissance, alors qu'il s'agit d'une exigence du Règlement d'exécution (UE) n° 503/2013 en vigueur pour ce dossier. Dans ces conditions, il n'est pas possible de conclure concernant cette étude de toxicité sub-chronique de 90 jours.

II.1.4.5. Conclusions de l'évaluation toxicologique

Dans l'état actuel du dossier, il n'est pas possible de conclure quant à la sécurité de la protéine AAD-12 et à celle du cotonnier DAS-81910-7.

II.1.5. Allergénicité

II.1.5.1. Évaluation de l'allergénicité de la (des) protéine(s) nouvellement exprimée(s)

Le pétitionnaire suit les recommandations du Panel GMO de l'EFSA (2011) et fonde l'évaluation de l'allergénicité des protéines AAD-12 et PAT exprimées dans le cotonnier DAS-81910-7 sur quatre critères :

- 1) absence d'allergénicité connue des organismes sources (*D. acidovorans* pour AAD-12 et *S. viridochromogenes* pour PAT) ;
- 2) absence d'homologies de séquences entre les protéines AAD-12 et PAT et des allergènes connus lorsque la recherche est effectuée avec l'algorithme FASTA et des fenêtres glissantes de 80 et 8 résidus ;
- 3) dégradation rapide des deux protéines en milieu digestif simulé (tests de résistance à la pepsine) ;
- 4) faible teneur en protéines AAD-12 et PAT des graines du cotonnier DAS-81910-7.

Le pétitionnaire démontre également que les protéines AAD-12 et PAT présentent une faible résistance à la dénaturation thermique.

Les analyses bioinformatiques ne mettent pas en évidence d'homologies de séquences entre les protéines AAD-12 et PAT et les adjuvants classiques tels que les toxines bactériennes. Par ailleurs, les faibles teneurs de ces protéines dans le cotonnier DAS-81910-7 et leur sensibilité à la pepsine et à la dénaturation thermique sont *a priori* incompatibles avec un éventuel effet adjuvant

significatif dans le cadre d'un apport alimentaire modéré en produits dérivés du cotonnier DAS-81910-7.

II.1.5.2. Évaluation de l'allergénicité de la plante génétiquement modifiée entière

En dehors de l'huile, l'utilisation alimentaire de produits dérivés du cotonnier reste très limitée (farine de coton en Inde et en Afrique, farines multi-céréales), en raison de la présence de gossypol dans la graine. Aucune des informations disponibles ne laisse supposer que le cotonnier DAS-81910-7 puisse développer une allergénicité différente de celle des variétés de cotonnier non génétiquement modifiées. Le risque allergénique du cotonnier DAS-81910-7 est donc faible et *a priori* équivalent à celui des variétés de cotonnier conventionnelles.

II.1.5.3. Conclusions de l'évaluation de l'allergénicité

Sur la base des données fournies par le pétitionnaire, le potentiel allergénique des protéines AAD-12 et PAT exprimées dans le cotonnier DAS-81910-7 peut être considéré comme négligeable. Par ailleurs, ces protéines n'ont apparemment pas de propriétés adjuvantes. Enfin, sur la base des éléments présentés dans le dossier, l'allergénicité du cotonnier DAS-81910-7 reste vraisemblablement faible et identique à celle d'un cotonnier conventionnel.

II.1.6. Evaluation nutritionnelle

Le pétitionnaire n'a pas réalisé d'évaluation nutritionnelle, estimant avoir démontré l'équivalence de composition entre le cotonnier DAS-81910-7 et les variétés de cotonnier conventionnelles.

II.2 Évaluation de l'exposition - Prévision de la quantité consommée ou de l'étendue de l'utilisation

Seule l'huile raffinée est utilisée en alimentation humaine. Le pétitionnaire considère qu'elle est exempte de protéines et que l'exposition aux protéines AAD-12 et PAT est nulle pour l'Homme. Le GT « Biotechnologie » considère que cet argumentaire est recevable, étant donné que les protéines AAD-12 et PAT sont hydrophiles.

Le tourteau concentrant les protéines de la graine, il est regrettable que le pétitionnaire ne présente pas de calcul d'exposition pour l'animal.

II.3 Caractérisation des risques

En l'absence d'études de tolérance et d'alimentarité réalisées sur des animaux de rente (vaches laitières, poulets ou porcs), le risque ne peut pas être caractérisé pour ces animaux.

Chez l'Homme, le pétitionnaire présente un calcul de marges de sécurité fondé sur les résultats des études de toxicité aiguë sur la souris par administration orale unique des protéines AAD-12 et PAT. Le GT « Biotechnologie » considère que cette démarche n'est pas adaptée, car elle ne permet pas d'estimer le risque associé à une consommation répétée de produits issus du cotonnier DAS-81910-7. Il aurait été plus pertinent de calculer une marge de sécurité à partir de la NOAEL pouvant être déduite d'une étude de toxicité sub-chronique de 90 jours plutôt que de celles déduites des études de toxicité aiguë.

II.4 Surveillance de la denrée alimentaire ou de l'aliment pour animaux génétiquement modifié(e) consécutive à sa mise sur le marché

Le pétitionnaire n'a pas proposé de plan de surveillance de la denrée alimentaire ou de l'aliment pour animaux génétiquement modifié(e) consécutive à sa mise sur le marché.

Conclusions du Groupe de travail « Biotechnologie »

La caractérisation moléculaire du cotonnier DAS-81910-7 ne soulève pas de question particulière en termes de sécurité sanitaire. Sur la base des éléments fournis par le pétitionnaire, le potentiel allergénique des graines et des produits dérivés de ce cotonnier paraît négligeable.

En revanche, dans l'état actuel du dossier, il n'est pas possible de conclure sur la sécurité de la protéine AAD-12, ni sur l'évaluation comparative et la sécurité du cotonnier DAS-81910-7.

Dans ces conditions le GT « Biotechnologie » ne peut pas se prononcer sur la sécurité sanitaire du cotonnier DAS-81910-7.

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 cotonnier DAS-81910-7 au titre du Règlement (CE) n° 1829/2003. Cet avis défavorable est fondé sur le caractère incomplet ou imprécis du dossier fourni par le pétitionnaire qui, en l'état, ne répond pas pleinement aux exigences du Règlement d'exécution (UE) n° 503/2013. Sachant que des études ou données complémentaires pourraient être versées au dossier à la demande de l'EFSA, le contenu du présent avis ne préjuge pas des conclusions qui pourraient être rendues ultérieurement par l'Anses sur l'ensemble des éléments du dossier.

Dr Roger GENET

MOTS-CLES

OGM, cotonnier DAS-81910-7, tolérance au 2,4-D, AAD-12, tolérance au glufosinate-ammonium, PAT

GMO, DAS-81910-7 cotton, tolerance to 2,4-D, AAD-12, glufosinate-ammonium tolerance, PAT

BIBLIOGRAPHIE

- Anses (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.
- EFSA. 2014. "Explanatory statement for the applicability of the Guidance of the EFSA Scientific Committee on conducting repeated-dose 90-day oral toxicity study in rodents on whole food/feed for GMO risk assessment." *EFSA Journal* 12 (10): 3871, 25 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. 2010. "Statistical considerations for the safety evaluation of GMOs." *EFSA Journal* 8 (2): 1250, 59 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 Scientific Committee. 2011. "Guidance on conducting repeated-dose 90-day oral toxicity study in rodents on whole food/feed." *EFSA Journal* 9 (12): 2438, 21 pp.
- James, C. 2014. Global Status of Commercialized Biotech/GM Crops: 2014. ISAAA Brief No. 49. ISAAA: Ithaca, NY.
- NF X50-110:2003 Qualité en expertise - Prescriptions générales de compétence pour une expertise. AFNOR (indice de classement X 50-110).
- OCDE. 1998. "OECD Guideline for the testing of chemicals N°408. Repeated dose 90-day oral toxicity study in rodents." Organization of Economic Cooperation and Development (OECD), Paris (France).
- OCDE. 2015. "Cotton (*Gossypium hirsutum* and *G. barbadense*)", dans *Safety Assessment of Foods and Feeds Derived from Transgenic Crops, Volume 2*. Éditions OCDE, Paris (France).
- 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.
- Règlement d'exécution (UE) n° 503/2013 de la Commission du 3 avril 2013 relatif aux demandes d'autorisation de denrées alimentaires et d'aliments pour animaux génétiquement modifiés introduites en application du règlement (CE) n° 1829/2003 du Parlement européen et du Conseil et modifiant les règlements de la Commission (CE) n° 641/2004 et (CE) n° 1981/2006. JO L 157 du 8.6.2013, pp. 1-48.