

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 6 juillet 2022

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

relatif à une demande d'extension de l'autorisation de mise sur le marché du colza génétiquement modifié GT73 tolérant au glyphosate, délivrée au titre du Règlement (CE) n° 1829/2003, afin de viser les isolats de protéines pour l'alimentation humaine (dossier n° EFSA-GMO-RX-026/2)

*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 11 janvier 2022 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 concernant une demande d'extension de l'autorisation du colza génétiquement modifié GT73 tolérant au glyphosate, délivrée au titre du Règlement (CE) n° 1829/2003, afin de viser les isolats de protéines pour l'alimentation humaine (dossier n° EFSA-GMO-RX-026/2).

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/European Food Safety Authority (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, la DGCCRF a sollicité l'avis de l'Anses sur ce dossier.

Les colzas portant l'évènement de transformation GT73 et les produits issus de ces colzas ont reçu des autorisations de mise sur le marché dans l'Union européenne au titre de différentes réglementations. Au préalable, les instances d'évaluation sanitaire et environnementale

françaises (CSHPF¹, Afssa² ou Anses, CGB³) et européenne (EFSA) avaient été consultées. Les autorisations de mise sur le marché de la Commission européenne et les avis de l'Afssa/Anses, de la CGB et de l'EFSA sont récapitulés dans le tableau 1.

Tableau 1 : récapitulatif des évaluations françaises et européennes et des décisions d'autorisation de mise sur le marché du colza portant l'évènement de transformation GT73.

Produits	Numéros de dossiers et avis du GMO Panel de l'EFSA	Avis de l'Afssa ou de l'Anses* et de la CGB	Décisions d'autorisation de mise sur le marché**
Denrées alimentaires et ingrédients alimentaires contenant du colza GT73, consistant en ce colza ou produits à partir de celui-ci, à l'exception des isolats de protéines issus des graines de ce colza	<p>EFSA-GMO-RX-026/1 (Demande de renouvellement de l'AMM (UE) 2015/701). Expertise EFSA en cours.</p> <p>EFSA-GMO-NL-2010-87 (Demande d'AMM au titre du Règlement 1829/2003, excluant les huiles raffinées et les additifs alimentaires). Avis 2013.</p> <p>EFSA-GMO-RX-GT73 (Demande de renouvellement de l'AMM des huiles raffinées et additifs alimentaires produits à partir du colza GT73, déjà autorisés avant l'entrée en vigueur du Règlement 1829/2003). Avis 2009.</p>	Anses (2012) – Saisine n°2011-SA-0322	<p>(UE) 2015/701 du 24 avril 2015 (JO L 112 du 30.4.2015, pp. 86-90)</p> <p>(selon le Règlement (CE) n° 1829/2003)</p>
Aliments pour animaux produits à partir du colza GT73	<p>EFSA-GMO-RX-026/1 (Demande de renouvellement de l'AMM (UE) 2015/701). Expertise EFSA en cours)</p> <p>EFSA-GMO-RX-GT73 (Demande de renouvellement de l'AMM des matières premières et additifs pour animaux, produits à partir du colza GT73, déjà autorisés avant l'entrée</p>	<p>Afssa (2004) – Saisine n°2003-SA-0300</p> <p>Afssa (2003) – Saisine n°2003-SA-0046</p> <p>CGB (2003) – Avis du 13 mars 2003</p> <p>CGB (2003) – Avis du 30 septembre 2003</p>	<p>(UE) 2015/701 du 24 avril 2015 (JO L 112 du 30.4.2015, pp. 86-90)</p> <p>(selon le Règlement (CE) n° 1829/2003)</p> <p>2005/635/CE du 31 août 2005</p> <p>(JO L 228 du 3.9.2005, pp. 11-13)</p> <p>(selon la directive 2001/18/CE)</p>

¹ Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France

² 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)

³ Commission du Génie Biomoléculaire, remplacée par la loi du 25 juin 2008 par le Haut Conseil des Biotechnologies.

Produits	Numéros de dossiers et avis du GMO Panel de l'EFSA	Avis de l'Afssa ou de l'Anses* et de la CGB	Décisions d'autorisation de mise sur le marché**
	<p>en vigueur du Règlement 1920/2003). Avis 2009.</p> <p>C/NL/98/11 (Demande d'autorisation pour l'importation, le stockage et l'utilisation du colza GT73 dans ces produits). Avis 2004.</p>		
<p>Aliments pour animaux contenant le colza GT73 ou consistant en ce produit</p>	<p>EFSA-GMO-RX-002 (Demande de renouvellement de l'AMM 2005/635/CE). Avis 2020.</p> <p>C/NL/98/11 (Demande d'autorisation pour l'importation, le stockage et l'utilisation du colza GT73 dans ces produits). Avis 2004.</p>	<p>Anses (2017), courrier de commentaires</p> <p>Afssa (2004) – Saisine n°2003-SA-0300</p> <p>Afssa (2003) – Saisine n°2003-SA-0046</p> <p>CGB (2003) – Avis du 13 mars 2003</p> <p>CGB (2003) – Avis du 30 septembre 2003</p>	<p>(UE) 2021/1385 du 17 août 2021</p> <p>(JO L 300 du 24.8.2021, pp. 4-9)</p> <p>(selon le Règlement (CE) n° 1829/2003)</p> <p>2005/635/CE du 31 août 2005</p> <p>(JO L 228 du 3.9.2005, pp. 11-13)</p> <p>(selon la directive 2001/18/CE)</p>
<p>Produits contenant le colza GT73 ou consistant en ce colza, destinés à des utilisations autres que les aliments pour animaux et les denrées alimentaires, à l'exception de la culture.</p>	<p>EFSA-GMO-RX-002 (Demande de renouvellement de l'AMM 2005/635.CE). Avis 2020.</p> <p>C/NL/98/11 (Demande d'autorisation pour l'importation, le stockage et l'utilisation du colza GT73 dans ces produits). Avis 2004.</p>	<p>Anses (2017), courrier de commentaires</p> <p>Afssa (2004) – Saisine n°2003-SA-0300</p> <p>Afssa (2003) – Saisine n°2003-SA-0046</p> <p>CGB (2003) – Avis du 13 mars 2003</p> <p>CGB (2003) – Avis du 30 septembre 2003</p>	<p>(UE) 2021/1385 du 17 août 2021</p> <p>(JO L 300 du 24.8.2021, pp. 4-9)</p> <p>(selon le Règlement (CE) n° 1829/2003)</p> <p>2005/635/CE du 31 août 2005</p> <p>(JO L 228 du 3.9.2005, pp. 11-13)</p> <p>(selon la directive 2001/18/CE)</p>
<p>* : le colza GT73 a été précédemment évalué, en 1996, par le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France (CSHPF)</p> <p>** : l'huile raffinée issue de graines de colzas portant l'évènement de transformation GT73 est autorisée pour l'alimentation humaine depuis le 21/11/1997 au titre du Règlement (CE) n° 258/97.</p>			

Dans son avis du 12 février 2013 (EFSA-GMO-NL-2010-87), le Panel GMO de l'EFSA avait conclu que, dans le cadre des utilisations prévues dans la demande, aucun élément ne suscitait de préoccupations pour la santé humaine. Il ajoutait également que, pour les utilisations envisagées, l'évaluation des risques pour l'environnement du colza GT73 ne faisait apparaître aucun problème pour la santé humaine. Cependant, des données pertinentes sur la consommation et la sécurité de la protéine GOXv247 n'étant pas disponibles, le Panel GMO

de l'EFSA n'avait pas été en mesure de statuer sur la sécurité sanitaire liée à la consommation par l'Homme des isolats de protéines issus de graines de colza GT73.

En conséquence, en 2015, le colza GT73 a fait l'objet d'une autorisation de mise sur le marché pour les denrées alimentaires et ingrédients alimentaires contenant le colza génétiquement modifié GT73 ou consistant en ce colza et pour les denrées alimentaires, ingrédients alimentaires et aliments pour animaux produits à partir de ce colza, à l'exception des isolats de protéines pour l'alimentation humaine (décision (UE) n°2015/701 du 24 avril 2015).

La présente saisine (2022-SA-0007) porte sur l'évaluation des risques résultants de la demande d'extension de l'autorisation de mise sur le marché du colza GT73, afin de viser les isolats de protéines issus des graines de ce colza, pour une autorisation complémentaire aux autorisations déjà existantes pour l'alimentation humaine (cf. tableau 1).

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 réalisée par le Groupe de Travail (GT) « Biotechnologie », réuni les 17 février, 16 mars et 15 juin 2022 sur la base de rapports initiaux rédigés par trois rapporteurs. Elle a été conduite en se basant sur les documents guides de l'EFSA et du Panel GMO de l'EFSA ainsi que sur les documents de référence 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 : <https://dpi.sante.gouv.fr/>.

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU GT « BIOTECHNOLOGIE »

Les sections, telles que définies dans le formulaire de commentaires de l'EFSA, sont utilisées ci-dessous en renseignant uniquement les paragraphes faisant l'objet d'une évaluation.

PARTIE I – INFORMATIONS GÉNÉRALES

Le colza GT73 (*Brassica napus*) porte deux gènes introduits par modification génétique et permettant l'expression des protéines CP4EPSPS et GOXv247. L'expression de ces deux protéines confère à la plante une tolérance au glyphosate par des mécanismes moléculaires différents.

PARTIE II – INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

Dans son avis de 2013 (dossier n° EFSA-GMO-NL-2010-87), le Panel GMO de l'EFSA ne concluait pas sur la sécurité des isolats de protéines issues des graines de colza GT73, faute de pouvoir statuer sur la sécurité de la protéine GOXv247 pour la consommation humaine. Il soulignait l'absence d'une étude de toxicité par voie orale pendant 28 jours avec la protéine GOXv247 chez le rongeur, et l'absence de données de consommation alimentaire des isolats

de protéines. Ces données ont été apportées par le pétitionnaire dans son dossier de demande de renouvellement de l'autorisation de mise sur le marché du colza GT73 à des fins d'utilisations en tant qu'aliments pour animaux contenant le colza GT73 ou consistant en ce produit, et en tant que produits contenant le colza GT73 ou consistant en ce colza, destinés à des utilisations autres que les aliments pour animaux et les denrées alimentaires, à l'exception de la culture (dossier n° EFSA-GMO-RX-002).

En 2017, dans le cadre de la consultation des Etats membres sur le dossier initial n° EFSA-GMO-RX-002, l'Anses avait formulé des commentaires et relevait des incohérences dans les données bioinformatiques disponibles. De ce fait, il ne lui était pas possible d'évaluer les conséquences de l'insertion de la cassette d'expression de l'événement GT73 dans le génome du colza. Des données d'analyses bioinformatiques actualisées en 2021 ont été apportées par le pétitionnaire dans le dossier n° EFSA-GMO-RX-026/2.

Dans le cadre de la présente saisine (2022-SA-0007), l'expertise du GT « Biotechnologie » porte uniquement sur :

- les analyses bioinformatiques actualisées en 2021,
- les données toxicologiques concernant la protéine GOXv247,
- l'allergénicité des protéines CP4EPSPS et GOXv247 exprimées dans le colza GT73,
- et la revue de la littérature actualisée en 2021.

II.1. Identification et caractérisation des dangers

II.1.2. Caractérisation moléculaire

Considérant que le colza GT73 a déjà fait l'objet de plusieurs évaluations par l'Anses et par l'EFSA (cf. Tableau 1), cette section se limite à l'analyse des données relatives à la caractérisation moléculaire actualisées en 2021.

II.1.2.1. Informations concernant la modification génétique

Les analyses bioinformatiques actualisées par le pétitionnaire en 2021 permettent de confirmer que la transformation génétique a conduit à une délétion de 40 pb du génome du colza (*Brassica napus*) au niveau du site d'insertion de l'ADN-T dans le chromosome A1. Toutefois, cette insertion n'a pas entraîné l'interruption de séquences codantes endogènes au colza. Les nouvelles analyses bioinformatiques des cadres ouverts de lecture (ORF) potentiels au niveau des jonctions et de l'insert ne mettent en évidence aucune identité totale, globale ou locale avec des protéines toxiques ou des allergènes connus.

La séquence de l'insert et des régions génomiques adjacentes 5' et 3' (sur 124 pb en 5' et 241 pb en 3') présentées par le pétitionnaire permettent de confirmer que la séquence flanquante en 5' du site d'insertion identifiée en 2021 (dossier n° EFSA-GMO-RX-026/2) est identique à celle présentée dans le dossier de 2015 (dossier n° EFSA-GMO-RX-002).

Par ailleurs, les données actualisées en 2021 démontrent une identité de séquences entre les séquences des protéines CP4 EPSPS et GOXv247 présentes dans le colza GT73 et les séquences de ces protéines présentes dans la base de données PRT-2021.

II.1.2.4. Conclusions de la caractérisation moléculaire

Les analyses bioinformatiques actualisées permettent de répondre aux commentaires de l'Anses relatifs à la caractérisation moléculaire du colza GT73, formulés lors de la consultation des Etats-membres sur le dossier initial de demande de renouvellement de l'autorisation du colza GT73 (dossier n° EFSA-GMO-RX-002). Ces analyses

bioinformatiques actualisées ne soulèvent pas de nouvelles interrogations de la part du GT « Biotechnologie ».

II.1.4. Toxicologie

Considérant que la présente saisine de l'Anses se limite à une demande d'extension de l'autorisation de mise sur le marché du colza génétiquement modifié GT73 afin de viser les isolats de protéines, l'analyse toxicologique se limite aux protéines nouvellement exprimées par celui-ci.

II.1.4.1. Analyse des protéines nouvellement exprimées

Le gène *gox* provient de *Ochrobactrum anthropi* sp. et le gène *cp4 epsps* provient d'*Agrobacterium* sp., souche CP4.

Les protéines GOXv247 et CP4 EPSPS ont fait l'objet d'analyses bioinformatiques actualisées en 2021 consistant à comparer leurs séquences, aux séquences des protéines répertoriées dans les bases de données générales ou spécialisées (toxines, allergènes). Aucune homologie avec des protéines ayant des propriétés toxiques connues n'a été identifiée.

La protéine CP4 EPSPS exprimée dans le colza GT73 est semblable à d'autres protéines CP4 EPSPS exprimées par des plantes génétiquement modifiées ayant fait l'objet d'une évaluation dans le cadre de demandes d'autorisation de mise sur le marché. Les évaluations toxicologiques antérieures de l'Anses et de l'EFSA relatives à cette protéine n'ont pas identifié d'effets toxiques ou délétères pour la santé humaine et animale.

Dans le dossier n° EFSA-GMO-RX-026/2, le pétitionnaire ne fournit aucune nouvelle étude complémentaire sur la sécurité sanitaire et environnementale depuis l'avis du Panel GMO de l'EFSA de 2020 rendu sur le dossier de demande de renouvellement de l'autorisation du colza GT73 (dossier n° EFSA GMO RX-002). Ainsi, en complément des éléments du dossier EFSA-GMO-RX-026/2, l'Anses a pris en compte les données issues du dossier de renouvellement de l'autorisation de mise sur le marché du colza GT73 (dossier EFSA-GMO-RX-002), concernant l'étude de toxicité par gavage réitéré pendant 28 jours chez la souris CRL : CD1 avec la protéine GOXv247.

Le GT « Biotechnologie » n'avait pas évalué les résultats de cette étude. Cette dernière a été menée selon un protocole s'appuyant sur la ligne directrice OCDE 407 (2008) et en conformité avec les Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL).

Les analyses de composition réalisées sur les aliments distribués au cours de l'étude aux différents groupes d'animaux montrent qu'ils sont équivalents sur le plan nutritionnel et en termes de teneurs en contaminants. Quatre groupes de 16 souris mâles et 16 souris femelles ont reçu par gavage :

- 10 mg/kg p.c.⁴/jour de GOXv247,
- 100 mg/kg p.c./jour de GOXv247,
- 1000 mg/kg p.c./jour de GOXv247,
- 1000 mg/kg/p.c./jour de BSA (*Bovine serum albumine*).

La protéine GOXv247 utilisée dans cette étude a été produite dans une souche génétiquement modifiée d'*Escherichia coli*. D'après le pétitionnaire, cette protéine a une séquence protéique identique à celle de la protéine GOXv247 exprimée dans le colza GT73, à l'exception d'une étiquette His C-terminale. Il existe toutefois une substitution d'acide-aminé, H334R, qui modifie

⁴ p.c. : poids corporel

la cinétique enzymatique de la GOXv247. En conséquence, le GT « Biotechnologie » considère que ces deux protéines ne sont pas identiques.

Cette étude de toxicité par voie orale pendant 28 jours chez la souris n'a pas mis en évidence d'effets toxiques imputables à la protéine GOXv247, dans les conditions de l'étude, ni de modifications macroscopiques ou histologiques imputables à la protéine GOXv247 qui soient biologiquement significatifs. Cependant, un « groupe BSA » a été utilisé comme témoin dans cette étude alors que les lignes directrices 407 de l'OCDE (2008) requièrent un groupe témoin véhicule (eau purifiée). De plus, l'intégralité des données historiques du centre investigateur doivent être fournies pour pouvoir finaliser l'expertise.

II.1.4.5. Conclusions de l'évaluation toxicologique

Le GT « Biotechnologie » considère que l'étude de toxicité par gavage pendant 28 jours réalisée avec la protéine GOXv247 chez la souris ne suit pas les lignes directrices 407 de l'OCDE (2008) sur les points suivants :

- Un groupe BSA a été utilisé comme témoin à la place d'un groupe témoin véhicule,
- Les données historiques du centre investigateur n'incluent pas l'année de l'étude (2018) et sont fournies seulement pour certains paramètres biologiques.

En conséquence, le GT « Biotechnologie » n'est pas en mesure de se prononcer sur la sécurité sanitaire de la protéine GOXv247, exprimée dans le colza GT73, pour la consommation humaine.

II.1.5. Allergénicité

II.1.5.1. Evaluation de l'allergénicité des protéines nouvellement exprimées

La recherche d'identités de séquences entre les protéines CP4 EPSPS et GOXv247 exprimées dans le colza GT73 et des allergènes, des toxines et des peptides immunotoxiques a été effectuée par le pétitionnaire en 2021. Le GT « Biotechnologie » a actualisé la recherche d'identités de séquences globales et locales avec des allergènes avérés des banques AllergenOnline (2021) et Compare (2022) et des peptides immunotoxiques à l'aide de l'option « Celiac disease » de la version 2021 de la banque AllergenOnline.

Cette recherche ne conduit pas le GT « Biotechnologie » à identifier des identités globales ou locales entre les protéines CP4 EPSPS et GOXv247 et des allergènes avérés ou des peptides immunotoxiques responsables de la maladie cœliaque.

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

Aucune des informations disponibles au sujet du colza GT73 ne laisse supposer que ce colza puisse développer une allergénicité différente de celle des variétés de colza conventionnelles (non GM).

Toutefois, considérant qu'en Europe, le colza est presque exclusivement consommé sous forme d'huile en alimentation humaine, le GT « Biotechnologie » alerte sur la nécessité de documenter l'allergénicité des isolats de protéines de colza, et de surveiller leur consommation. Ces denrées représenteront une exposition alimentaire nouvelle, pouvant potentiellement conduire à une sensibilisation aux protéines de colza. De même, l'avis du panel NDA de l'EFSA (2013) mentionne cette préoccupation vis-à-vis de ces produits.

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

Sur la base des données et arguments fournis par le pétitionnaire, le GT « Biotechnologie » considère le potentiel allergénique des protéines CP4 EPSPS et GOXv247 exprimées dans le colza GT73 comme faible et non préoccupant. En conséquence, l'allergénicité du colza GT73 reste vraisemblablement équivalente à celle d'un colza conventionnel (non GM).

Le GT « Biotechnologie » alerte toutefois sur la nécessité de documenter l'allergénicité et de surveiller la consommation globale des isolats de protéines de colzas (génétiquement modifiés ou non).

II.7 Informations complémentaires sur l'innocuité de la denrée alimentaire ou de l'aliment pour animaux génétiquement modifiés

En supplément, dans le cadre du dossier EFSA-GMO-RX-026/2, le pétitionnaire fournit une analyse de la littérature sur le colza GT73 sur la période 2010-2020 suivant les recommandations de l'EFSA (2019), dont il détaille les modalités et les résultats dans le dossier. La question formulée par le pétitionnaire pour cette analyse est la suivante : *“Does GT73 oilseed rape derived food/feed products and the introduced herbicide tolerance trait and have adverse effects on human and animal health and the environment?”*

La formulation de la question, la recherche par mots clés, les combinaisons des termes et les opérateurs booléens sont appropriés. Les deux bases de données (SciSearch et CABA) utilisées par le pétitionnaire sont pertinentes et couvrent les domaines scientifiques nécessaires à la revue systématique du colza GT73.

Le pétitionnaire a fait appel à trois « reviewers » pour conduire cette analyse de la littérature de façon indépendante et établir la liste des publications éligibles : un interne et deux externes à l'entreprise.

Le GT « Biotechnologie » estime que les échanges ou désaccords éventuels entre les trois « reviewers » auraient dû être présentés. Cette information est demandée dans la note explicative de l'EFSA sur la recherche documentaire effectuée dans le cadre des demandes d'autorisation de mise sur le marché d'OGM (2019) et aurait permis de s'assurer de l'homogénéité de l'évaluation effectuée par les trois « reviewers ».

La revue de la littérature sur la période 2010-2020 a permis d'identifier 1655 références distinctes. Après sélection sur les critères d'inclusion, dix références ont été soumises à la lecture et l'évaluation par les « reviewers ».

Le pétitionnaire exclut ensuite cinq publications sur le critère « Environnement hors de l'Union européenne ». Le GT « Biotechnologie » estime que ce critère d'exclusion est trop restrictif car ces publications apportent des informations sur la dissémination possible dans l'environnement.

Quatre publications mentionnent une dissémination accidentelle du colza GT73 sur des bords de route et voies ferrées, dont trois en Suisse et une au Japon, identifiée par PCR (Hecht *et al.*, 2014 ; Nishizawa *et al.*, 2016 ; Schoenenberger *et al.*, 2012 ; Schulze *et al.*, 2015). La cinquième publication rapporte une présence du colza GT73 mesurée par PCR dans du blé canadien importé mais pas d'hybridation avec des espèces non génétiquement modifiées voisines (Schulze *et al.*, 2014).

Le GT « Biotechnologie » considère que l'exclusion de ces publications n'est pas acceptable sur la base du critère « environnement hors de l'Union européenne », en considérant que les disséminations accidentelles citées dans trois publications ont eu lieu en Suisse.

CONCLUSIONS DU GT « BIOTECHNOLOGIE »

La présente saisine (2022-SA-0007) porte sur une demande d'extension de l'autorisation de mise sur le marché du colza GT73 afin de viser les isolats de protéines issus des graines de ce colza, pour une autorisation complémentaire aux autorisations déjà existantes pour l'alimentation humaine.

Dans le cadre de la saisine, l'expertise du GT « Biotechnologie » porte uniquement sur les analyses bioinformatiques actualisées en 2021 (caractérisation moléculaire du site d'insertion de la modification génétique dans le colza GT73 et de ses séquences flanquantes), sur les données toxicologiques concernant la protéine GOXv247, sur l'allergénicité des protéines CP4EPSPS et GOXv247 exprimées dans le colza GT73 et enfin, sur la revue de la littérature actualisée en 2021.

Les conclusions du GT « Biotechnologie » basées sur cette expertise sont les suivantes :

- Les analyses bioinformatiques actualisées en 2021 permettent de répondre aux précédentes interrogations du GT « Biotechnologie » et ne soulèvent pas de nouvelles interrogations sur la caractérisation moléculaire du colza GT73.
- Le potentiel allergénique des protéines CP4 EPSPS et GOXv247 est considéré comme faible et non préoccupant, sur la base des critères d'évaluation retenus par l'EFSA. L'allergénicité du colza GT73 reste vraisemblablement équivalente à celle d'un colza conventionnel.
- Une alerte est émise sur la nécessité de documenter l'allergénicité et de surveiller la consommation globale de colzas (génétiquement modifiés ou non) sous forme d'isolats de protéines.
- Concernant la revue de la littérature :
 - o Les échanges ou désaccords éventuels entre les trois « reviewers » auraient dû être présentés.
 - o L'exclusion de publications mettant en évidence une dissémination accidentelle de colza GT73 dans l'environnement Suisse, sur le critère « environnement non-européen », n'est pas acceptable.
- La sécurité sanitaire de la protéine GOXv247 pour la consommation humaine ne peut être évaluée sur la base des données de l'étude de toxicité par gavage réitéré pendant 28 jours chez la souris avec cette protéine, en raison de l'utilisation d'un témoin inapproprié et de l'absence des données historiques adéquates.

Les commentaires émis par le GT « Biotechnologie » lors de la période de consultation de l'EFSA et relatifs à ces aspects sont disponibles en annexe de cet avis.

Le « GT Biotechnologie » ne peut donc pas se prononcer sur la sécurité sanitaire liée à la consommation humaine des isolats de protéines issus de graines de colza GT73.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) endosse les conclusions du GT « Biotechnologie » qui constate ne pas pouvoir se prononcer sur la sécurité sanitaire liée à la consommation humaine des isolats de protéines issus de graines de colza GT73.

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 au vu d'un dossier complété.

Dr Roger Genet

MOTS-CLÉS

OGM, colza GT73, isolats de protéines, tolérance au glyphosate, GOX, CP4 EPSPS.

GMO, GT73 oilseed rape, isolated seed proteins, glyphosate tolerance, GOX, CP4 EPSPS.

BIBLIOGRAPHIE

Afssa. 2003. Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à un dossier d'autorisation de la mise sur le marché d'un colza génétiquement modifié tolérant au Roundup Ready® lignée GT73 en vue de son importation, de sa transformation et de son utilisation en tant qu'aliment pour le bétail, au titre de la directive 2001/18/CE. Saisine n°2003-SA-0046.

Afssa. 2004. Examen des compléments d'information en réponse aux objections des Etats membres relatifs à un dossier d'autorisation de la mise sur le marché d'un colza génétiquement modifié tolérant au Roundup Ready® lignée GT73 en vue de son importation, de sa transformation et de son utilisation en tant qu'aliment pour le bétail, au titre de la directive 2001/18/CE. Saisine n°2003-SA-0300.

Anses. 2012. Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à un dossier de demande de mise sur le marché, au titre du règlement (CE) n°1829/2003, du colza génétiquement modifié GT73, développé pour être tolérant au glyphosate, pour l'importation, la transformation ainsi que l'utilisation en alimentation humaine et animale de cet OGM (dossier EFSA 2010-NL-2010-87). Saisine n°2011-SA-0322.

CE. 2005. « Résumé des notifications reçues par la Commission jusqu'au 31 décembre 2004, en application de l'article 5 du règlement (CE) n°258/97 du parlement européen et du conseil ». (2005/C 208/02). JO C 208 du 25 août 2005, pp. 2-11.

CE. 2005. « Décision de la Commission 2005/635/CE du 31 août 2005 concernant la mise sur le marché, conformément à la directive 2001/18/CE du Parlement européen et du Conseil, d'un colza (*Brassica napus* L., lignée GT73) génétiquement modifié pour améliorer sa tolérance à l'herbicide glyphosate » (C(2005) 3110). JO L 228 du 3 septembre 2005, pp.11-13.

CE. 2015. « Décision d'exécution (UE) n°2015/701 de la Commission du 24 avril 2015 autorisant la mise sur le marché de denrées alimentaires contenant le colza génétiquement modifié GT73 ou consistant en ce colza, ou de denrées alimentaires et d'aliments pour animaux produits à partir de cet organisme génétiquement modifié, en application du règlement (CE) n°1829/2003 du Parlement européen et du Conseil » (C(2015) 2786). JO L 112 du 30 avril 2015, pp. 86-90.

CE. 2021. « Décision d'exécution (UE) n°2021/1385 de la Commission du 17 août 2021 renouvelant l'autorisation de mise sur le marché d'aliments pour animaux et de produits autres que les denrées alimentaires ou les aliments pour animaux contenant le colza génétiquement modifié GT73 (MON-ØØØ73-7) ou consistant en ce colza, en application du règlement (CE) n°1829/2003 du Parlement européen et du Conseil » (C(2021) 5992). JO L 300 du 24 août 2021, pp. 4-9.

Commission du Génie Biomoléculaire. 2003a. « Avis relatif à la demande de mise sur le marché (directive 2001/18/CE – partie C) de colza génétiquement modifié tolérant au glyphosate (événement GT73) ».

Commission du Génie Biomoléculaire. 2003b. « Avis relatif aux compléments d'information transmis par la Commission Européenne concernant une demande d'autorisation de mise sur le marché d'un colza génétiquement modifié, tolérant au glyphosate (événement GT 73), en vue de son importation dans l'Union Européenne pour sa transformation et son utilisation dans l'alimentation animale ».

EFSA. GMO Panel. 2004. "Opinion of the Scientific Panel on Genetically Modified Organisms on a request from the Commission related to the Notification (Reference C/NL/98/11) for the placing on the market of herbicide-tolerant oilseed rape GT73, for import and processing, under Part C of Directive 2001/18/EC from Monsanto". EFSA Journal 29, 1-19.

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. 2009. "Scientific Opinion on applications (EFSA-GMO-RX-GT73_[8.1.a] and EFSA-GMO-RX-GT73_[8.1.b/20.1.b]) for renewal of the autorisation for continued marketing of existing (1) food and food ingredients produced from oilseed rape GT73; and of (2) feed materials, feed additives and food additives produced from oilseed rape GT73, all under Regulation (EC) No 1829/2003 from Monsanto. EFSA Journal 7(12):1417, 12pp.

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

EFSA GMO Panel. 2013. "Scientific Opinion on application (EFSA-GMO-NL-2010-87) for the placing on the market of genetically modified herbicide tolerant oilseed rape GT73 for food containing or consisting of, and food produced from or containing ingredients produced from, oilseed rape GT73 (with the exception of refined oil and food additives) under Regulation (EC) No 1829/2003 from Monsanto". EFSA Journal 11(2):3079, 26 pp.

EFSA GMO Panel. 2017. "Guidance on allergenicity assessment of genetically modified plants". EFSA Journal 15: 1–49.

EFSA GMO Panel. 2019. "Explanatory note on literature searching conducted in the context of GMO applications for (renewed) market authorization and annual post-market environmental monitoring reports on GMOs authorized in the EU market". EFSA Supporting publications EN-1614. 62 pp.

EFSA GMO Panel. 2020. "Assessment of genetically modified oilseed rape GT73 for renewal authorization under Regulation (EC) No 1829/2003 (application EFSA-GMO-RX-002)". EFSA Journal 18(7):6199, 14 pp.

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.

Hecht M., Oehen B., Schulze J. Brodmann P. Bagutti C. 2013. "Detection of feral GT73 transgenic oilseed rape (*Brassica napus*) along railway lines on entry routes to oilseed factories in Switzerland". Environ. Sci. Pollut. Res. 21:1455-1465

Nischizawa T., Nakajima N., Tamaoki M., Aono M., Kubo A., Saji H. 2016. "Fixed-route monitoring and a comparative study of the occurrence of herbicide-resistant oilseed rape (*Brassica napus* L.) along a Japanese roadside". GM Crops & Food.

OCDE. 2008. "OECD Guideline for the testing of chemicals N°407. Repeated Dose 28-Day Oral Toxicity Study in Rodents". Organization of Economic Cooperation and Development (OECD), 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.

Schoenenberger N., D'Andrea L. 2012. "Surveying the occurrence of subsponaneous glyphosate-tolerant genetically engineered *Brassica napus* L. (Brassicaceae) along Swiss railways". Environmental Sciences Europe 24:23.

Schulze J., Brodmann P., Oehen B., Bagutti C. 2015. "Low level impurities in imported wheat are a likely source of feral transgenic oilseed rape (*Brassica napus* L.) in Switzerland". Environ. Sci. Pollut. Res. 22(21):16936-42.

Schulze J., Frauenknecht T., Brodmann P., Bagutti C. 2014. "Unexpected Diversity of Feral Genetically Modified Oilseed Rape (*Brassica napus* L.) Despite a Cultivation and Import Ban in Switzerland" PLoS ONE 9(12): e114477.

CITATION SUGGÉRÉE

Anses. (2022). Avis relatif à une demande d'extension de l'autorisation du colza génétiquement modifié GT73 tolérant au glyphosate, délivrée au titre du Règlement (CE) n°1829/2003, afin de viser les isolats de protéines pour l'alimentation humaine (dossier n° EFSA-GMO-RX-026/2). Maisons-Alfort : Anses, 17 p.

ANNEXE 1

COMMENTAIRES À DESTINATION DE LA DGCCRF POUR TRANSMISSION À L'EFSA

relatifs à une demande d'extension de l'autorisation de mise sur le marché du colza génétiquement modifié GT73 tolérant au glyphosate, délivrée au titre du règlement (CE) n°1829/2003, afin de viser les isolats de protéines pour l'alimentation humaine

Dossier n° EFSA-GMO-RX-026/2

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

PARTIE I – INFORMATIONS GENERALES

Cette section ne fait pas l'objet de commentaire dans le cadre de la présente demande.

PARTIE II – INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

II.1. Identification et caractérisation des dangers

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

Cette section ne fait pas l'objet d'une évaluation dans le cadre de la présente demande.

II.1.2. Caractérisation moléculaire

L'expertise des analyses bioinformatiques actualisées en 2021 concernant la caractérisation moléculaire du locus d'insertion et de ses séquences flanquantes, et concernant les cadres ouverts de lecture (ORF) au niveau des jonctions et de l'ADN-T, n'appelle pas de commentaire de la part du GT « Biotechnologie » de l'Anses.

II.1.3. Evaluation comparative

Cette section ne fait pas l'objet d'une évaluation dans le cadre de la présente demande.

II.1.4. Toxicologie

II.1.4.1. Analyse des protéines nouvellement exprimées

En 2015, le colza GT73 a fait l'objet d'une autorisation en alimentation humaine en tant qu'OGM et en tant que produits transformés en alimentation humaine et animale à l'exception des isolats de protéines pour l'alimentation humaine (décision (UE) n°2015/701 du 24 avril 2015). En effet dans son avis de 2013, le Panel GMO de l'EFSA n'avait pas conclu sur la sécurité des isolats de protéines, ne pouvant statuer sur la sécurité de la protéine GOX. Il avait indiqué l'absence d'une étude de toxicité par voie orale pendant 28 jours avec la protéine GOX et de données de consommation.

Le pétitionnaire ne fournit aucune nouvelle étude complémentaire sur la sécurité sanitaire et environnementale depuis l'avis du Panel GMO de l'EFSA de 2020 rendu sur la base du dossier EFSA GMO RX-002.

En complément du dossier EFSA GMO RX-026/2, l'Anses a pris en compte les données concernant l'étude de toxicité par administration orale répétée pendant 28 jours chez la souris avec la protéine GOX, issues du dossier de renouvellement de l'autorisation de mise sur le marché du colza GT73 (dossier EFSA GMO RX-002).

Cette étude de toxicité, réalisée sur des souris CRL : CD1, à 3 doses testées : 10, 100 et 1000 mg/kg pc/jour de GOXv247, ne suit pas les lignes directrices 407 de l'OCDE (2008) sur plusieurs points :

- Un groupe BSA, utilisé comme témoin par le pétitionnaire, a été utilisé à la place d'un groupe témoin véhicule,
- Les données historiques du centre investigateur n'incluent pas l'année de l'étude (2018).

Le GT « Biotechnologie » de l'Anses considère que la sécurité de la protéine GOXv247 ne peut pas être évaluée sur la base de cette étude de toxicité orale pendant 28 jours.

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

Cette section ne fait pas l'objet d'une évaluation dans le cadre de la présente demande.

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

Cette section ne fait pas l'objet d'une évaluation dans le cadre de la présente demande.

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

Cette section ne fait pas l'objet d'une évaluation dans le cadre de la présente demande.

II.1.4.5. Conclusions de l'évaluation toxicologique

Le GT « Biotechnologie » de l'Anses considère que la sécurité de la protéine GOXv247 ne peut pas être évaluée sur la base de l'étude de toxicité orale pendant 28 jours.

II.1.5. Allergénicité

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

L'expertise des analyses bioinformatiques actualisées sur les protéines exogènes CP4 EPSPS et GOXv247 n'appelle pas de commentaire de la part du GT « Biotechnologie » de l'Anses.

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

L'expertise des analyses bioinformatiques actualisées sur le colza GT73 n'appelle pas de commentaire de la part du GT « Biotechnologie » de l'Anses.

Toutefois, considérant qu'en Europe, l'Homme consomme presque uniquement le colza sous forme d'huile, le GT « Biotechnologie » de l'Anses alerte sur la nécessité de documenter l'allergénicité et de surveiller la consommation globale de colza sous forme d'isolats de protéines et de poudres suite à leur mise sur le marché. Ces denrées représenteront une voie d'exposition nouvelle pouvant potentiellement conduire à une sensibilisation aux protéines de colza. L'avis du panel NDA de l'EFSA (2013) mentionne également cette préoccupation.

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

L'expertise des analyses bioinformatiques actualisées n'appelle pas de commentaires de la part du GT « Biotechnologie » de l'Anses. Celui-ci alerte sur la nécessité de documenter l'allergénicité et de surveiller la consommation globale de colza sous la forme d'isolats de protéines et de poudres.

II.1.6. Evaluation nutritionnelle

Cette section ne fait pas l'objet d'une évaluation dans le cadre de la présente demande.

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

Cette section ne fait pas l'objet d'une évaluation dans le cadre de la présente demande.

II.3 Caractérisation des risques

Cette section ne fait pas l'objet d'une évaluation dans le cadre de la présente demande.

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

Cette section ne fait pas l'objet d'une évaluation dans le cadre de la présente demande.

/.../

II.7 Informations complémentaires sur l'innocuité de la denrée alimentaire ou de l'aliment pour animaux génétiquement modifiés

Le pétitionnaire a fait appel à 3 « reviewers » pour conduire l'analyse de la littérature de façon indépendante et établir la liste définitive des publications éligibles : un interne et deux externes à l'entreprise.

Le GT « Biotechnologie » de l'Anses estime que les échanges ou désaccords éventuels entre les trois « reviewers » auraient dû être présentés. C'est une information qui est demandée dans la note explicative de l'EFSA sur la recherche documentaire effectuée dans le cadre des demandes d'autorisation de mise sur le marché d'OGM (2019) et qui aurait permis de s'assurer de l'homogénéité de l'évaluation effectuée par les trois experts.

La revue de la littérature sur la période 2010-2020 a permis d'identifier 1655 références distinctes. Après sélection sur les critères d'inclusion, 10 références ont été soumises à lecture et évaluation par les reviewers.

Le pétitionnaire exclut cinq publications sur le critère « Environnement non-UE ».

Le GT « Biotechnologie » de l'Anses estime que ce critère n'est pas recevable. De plus ces publications apportent des informations sur la dissémination possible dans l'environnement.

- Quatre publications mentionnent une dissémination accidentelle du colza GT73 sur des bords de route et voies ferrées, identifiée par PCR (Hecht et al., 2014 ; Nishizawa et al., 2016 ; Schoenenberger et al., 2012 ; Schulze et al., 2015).
- Une publication rapporte une présence du colza GT73 mesurée par PCR dans du blé canadien importé mais pas d'hybridation avec des espèces non génétiquement modifiées voisines (Schulze et al., 2014).

Références

EFSA GMO Panel. 2013. "Scientific Opinion on application (EFSA-GMO-NL-2010-87) for the placing on the market of genetically modified herbicide tolerant oilseed rape GT73 for food containing or consisting of, and food produced from or containing ingredients produced from, oilseed rape GT73 (with the exception of refined oil and food additives) under Regulation (EC) No 1829/2003 from Monsanto". EFSA Journal 11(2):3079, 26 pp.

EFSA GMO Panel. 2019. "Explanatory note on literature searching conducted in the context of GMO applications for (renewed) market authorization and annual post-market environmental monitoring reports on GMOs authorized in the EU market". EFSA Supporting publications EN-1614. 62 pp.

EFSA GMO Panel. 2020. "Assessment of genetically modified oilseed rape GT73 for renewal authorization under Regulation (EC) No 1829/2003 (application EFSA-GMO-RX-002)". EFSA Journal 18(7):6199, 14 pp.

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.

Hecht M., Oehen B., Schulze J. Brodmann P. Bagutti C. 2013. "Detection of feral GT73 transgenic oilseed rape (*Brassica napus*) along railway lines on entry routes to oilseed factories in Switzerland". Environ. Sci. Pollut. Res. 21:1455-1465

Nischizawa T., Nakajima N., Tamaoki M., Aono M., Kubo A., Saji H. 2016. "Fixed-route monitoring and a comparative study of the occurrence of herbicide-resistant oilseed rape (*Brassica napus* L.) along a Japanese roadside". GM Crops & Food.

OCDE. 2008. "OECD Guideline for the testing of chemicals N°407. Repeated Dose 28-Day Oral Toxicity Study in Rodents". Organization of Economic Cooperation and Development (OECD), Paris (France).

Schoenenberger N., D'Andrea L. 2012. "Surveying the occurrence of subsynchronous glyphosate-tolerant genetically engineered *Brassica napus* L. (Brassicaceae) along Swiss railways". Environmental Sciences Europe 24:23.

Schulze J., Brodmann P., Oehen B., Bagutti C. 2015. "Low level impurities in imported wheat are a likely source of feral transgenic oilseed rape (*Brassica napus* L.) in Switzerland". Environ. Sci. Pollut. Res. 22(21):16936-42.

Schulze J., Frauenknecht T., Brodmann P., Bagutti C. 2014. "Unexpected Diversity of Feral Genetically Modified Oilseed Rape (*Brassica napus* L.) Despite a Cultivation and Import Ban in Switzerland" PLoS ONE 9(12): e114477.