

AVIS

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

relatif à un dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché, au titre du règlement (CE) n° 1829/2003, du colza génétiquement modifié MS8, RF3 et MS8xRF3, développé pour être tolérant à certains herbicides, pour l'importation, la transformation ainsi que l'utilisation en alimentation humaine et animale de cet OGM

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.

1. RAPPEL DE LA SAISINE

L'Agence nationale de la sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail a été saisie le lundi 7 novembre 2011 par la Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes, d'une demande d'avis relatif à un dossier d'autorisation de mise sur le marché, au titre du règlement (CE) n° 1829/2003, du colza génétiquement modifié RF3, MS8 et MS8xRF3, développé pour être tolérant à certains herbicides, pour l'importation, la transformation ainsi que l'utilisation en alimentation humaine et animale de cet OGM.

2. 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 le dossier initial. C'est dans ce cadre que la DGCCRF a sollicité l'avis de l'Anses.

3. 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 Comité d'experts spécialisé "Biotechnologie", réuni le 15 décembre 2011. L'évaluation du dossier se base sur les lignes directrices de l'EFSA¹ et sur les éléments complémentaires jugés nécessaires par les experts du CES Biotechnologie. L'analyse du CES suit les sections, telles que définies dans le formulaire de commentaires de l'EFSA.

4. ANALYSE DU CES

Etat des autorisations et évaluations des colzas MS8, RF3 et MS8xRF3.

Certains produits issus des colzas portant les événements de transformation MS8, RF3 et MS8xRF3 existent déjà sur le marché de l'Union Européenne. En application de règlements antérieurs au règlement (CE) N°1829/2003, ces autorisations correspondent à des destinations définies comme l'alimentation animale ou alimentation humaine. Ces colzas ont donc déjà fait l'objet de dossiers de demande d'autorisation qui ont été évalués par les instances d'évaluation sanitaire françaises (CSHPPF et Afssa) ou européenne (EFSA). Les autorisations et évaluations sont récapitulées dans le tableau I.

Tableau I : récapitulatif des autorisations et évaluations des colzas portant les événements de transformation MS8, RF3 et MS8xRF3.

Produits	Destination	Evaluation française et EFSA	Autorisation
Huile raffinée	Alimentation humaine	Avis 2008-SA-0112 du 19/06/08 EFSA Opinion sept 2009	autorisée depuis le 8/11/1999 selon le règlement "novel food" N°258/97 Renouvellement en cours
Aliments contenant ou consistant	Alimentation animale	Avis CSHPPF (1996) Avis 2004-SA-0152 du 13/05/04 Avis 2004-SA-0374 du 18/11/04 EFSA Opinion sept 2005	autorisés depuis le 26 mars 2007 selon la directive 2011/18EC
Certains produits dérivés	Alimentation animale	Avis 2008-SA-0112 du 19/06/08 EFSA Opinion sept 2009	Existant sur le marché Notifié selon l'article 20 (1) (b) du règlement (CE) 1829/2003 Renouvellement en cours
Produits dérivés	Alimentation animale	Avis CSHPPF (1996) Avis 2004-SA-0152 du 13/05/04 Avis 2004-SA-0374 du 18/11/04 EFSA Opinion sept 2005	autorisés depuis le 26 mars 2007 selon la directive 2011/18EC

Les colzas portant les événements MS8, RF3 et MS8xRF3 ont reçu un avis favorable de l'EFSA en septembre 2005 pour le dossier de demande de mise sur le marché de ces colzas et de leurs produits dérivés pour l'alimentation animale au titre de la directive 2001/18.

Les colzas portant les événements MS8, RF3 et MS8xRF3 ont reçu un avis favorable de l'Afssa en 2008 et de l'EFSA en 2009 pour le dossier de renouvellement des produits déjà autorisés sur le

¹ Guidance for risk assessment of food and feed from genetically modified plants, The EFSA Journal 2011; 9(5): 2150.
Guidance document of the scientific panel on Genetically Modified Organisms for the risk assessment of genetically modified plant, The EFSA Journal, 2006; 99, 1-100.

marché depuis plus de 10 ans soit l'huile pour l'alimentation animale et certains produits dérivés pour l'alimentation animale.

Le présent dossier est une demande de mise sur le marché au titre du règlement (CE) N°1829/2003, de produits contenant ou consistant et de produits dérivés (autre que l'huile), ainsi que l'importation et la transformation pour une utilisation en alimentation humaine et animale. La demande ne couvre pas la mise en culture.

Etant donné les précédentes autorisations, ce dossier a pour objet principal de couvrir la présence accidentelle et non intentionnelle de graines de colza MS8, RF3 et MS8xRF3 dans l'alimentation humaine.

Le pétitionnaire fournit dans ce dossier des études et des analyses qui ont déjà été présentées dans les dossiers précédents (au titre de la directive 2001/18 et du renouvellement). Ces études ont été évaluées et ont permis de rendre un avis positif de l'EFSA et de l'Afssa. Les éléments nouveaux apportés dans ce dossier complètent la caractérisation moléculaire de l'insertion, ils correspondent aussi à des mises à jour des interrogations de bases de données de protéines, et des données supplémentaires sur l'analyse comparée de composition.

L'expertise de ce dossier a consisté en l'analyse de ces éléments nouveaux afin de déterminer s'ils étaient susceptibles de remettre en cause les conclusions des évaluations précédentes.

Information générale

Le colza hybride MS8xRF3 associe un parent mâle stérile (MS8) porteur du gène *barnase* codant une ribonucléase, à une autre lignée RF3 qui restaure la fertilité grâce au gène *barstar* codant un inhibiteur de la ribonucléase. Les deux événements portent le gène marqueur *bar* codant la protéine PAT qui confère la tolérance au glufosinate ammonium.

L'objectif des événements de transformation est de créer un système de stérilité mâle nucléaire et le système correspondant de restauration de la fertilité, de façon à faciliter l'obtention d'hybrides chez le colza et à rendre ces hybrides tolérant à un herbicide. Le système consiste en :

- une stérilité mâle (MS) assurée par l'expression spécifique dans les cellules du tapis des anthères d'une ribonucléase dont l'effet est de dégrader les ARN cellulaires, bloquant ainsi le fonctionnement des cellules normalement à l'origine des grains de pollen. Il s'agit d'un gène dont l'expression est exclusive dans les cellules ciblées, ce gène est associé à un marqueur de sélection (gène *bar*) conférant la tolérance à une molécule herbicide (glufosinate ammonium) ;
- une restauration de la fertilité (RF) par expression dans les mêmes cellules d'une protéine inhibitrice de cette ribonucléase permettant aux cellules portant les deux transgènes de rester en vie et de poursuivre leur différenciation jusqu'à permettre la production normale de gamètes mâles. Le gène codant l'inhibiteur de ribonucléase est aussi associé au gène *bar* conférant cette même tolérance au glufosinate ammonium.

Les plantes hybrides 100% fertiles et résistantes au glufosinate ammonium seront issues de graines récoltées sur les plantes mâle-stériles après pollinisation par les plantes restauratrices, une moitié portant à la fois les événements MS8 et RF3, l'autre moitié portant seulement RF3.

(D) Informations relatives à la plante génétiquement modifiée

(2) Organisation du matériel génétique au niveau du site d'insertion

Analyse des régions flanquant l'insert

Afin de vérifier que l'insertion ne puisse être à l'origine de l'expression de protéine de fusion ayant des homologues avec des toxines ou des allergènes, les analyses bioinformatiques de ces régions ont été actualisées en 2011. Ainsi, la séquence des 11 phases ouvertes de lecture (ORF) nouvellement créées aux niveaux des jonctions de l'ADN-T de l'événement MS8 ainsi que les 336 ORF identifiées dans l'insert ont été comparées aux bases de

données de protéines toxiques² et d'allergènes³. Aucune homologie avec des toxines ou allergènes présents dans les bases de données n'a été identifié.

La même analyse a été conduite pour les 21 ORF identifiées aux niveaux des quatre jonctions créées par l'événement de transformation RF3 et les 460 ORF identifiées dans l'insert et a abouti à la même conclusion.

Analyse de l'insert et du site d'insertion

La recherche de gène et de promoteur dans l'insert et dans les régions bordant l'insert a été réactualisée en 2011 pour les 2 événements de transformation. Au regard de ces analyses, il n'y a aucune évidence que l'insertion des ADN-T des événements MS8 et RF3 n'ait interrompu une séquence codante ou un élément d'expression d'un gène.

(7) Informations relatives aux effets toxiques, allergiques, et autres effets délétères pour la santé humaine et animale

(7.1.3) Des données complémentaires provenant d'un essai en champs réalisée en 2008 sur 5 sites au Canada (3 en Alberta et 2 en Saskatchewan) ont été apportées. Les compositions chimiques ont été déterminées à partir de graines de colza. Les hybrides contenant MS8 ou RF3 ont été comparés au ségrégeant négatif du croisement témoin soit une lignée mâle non transgénique avec la lignée femelle A pour MS8 et une lignée femelle non transgénique avec la lignée mâle A pour RF3. Les variétés transgéniques ont été traitées au glufosinate ammonium alors que les variétés témoin ne sont pas traitées.

Les nutriments clés et les substances anti-nutritionnelles qui ont été mesurés sont ceux classiquement recommandés par l'OCDE pour le colza (OCDE 2001) soit 7 paramètres proximaux (cendre, humidité, protéines, lipides, carbohydrates totaux, fibres NDF et ADF), 9 minéraux (calcium, cuivre, fer, magnésium, manganèse, phosphore, potassium, sodium et zinc), 18 acides aminés, 14 acides gras, 4 vitamines (bêta tocophérol, gamma tocophérol, delta tocophérol et tocophérol total), 4 anti-nutriments (acide phytique, glucosinolates: alkenyl GSL, MSGL GSL et indole GSL).

L'analyse statistique consiste à comparer la valeur moyenne des variétés transgéniques RF3 et MS8 à leur témoin respectif non transgénique. Un intervalle de variations est défini par des valeurs provenant de la littérature.

Bien que les résultats de l'analyse statistique ne soient pas clairement présentés, ces données permettent de confirmer que la composition des graines de colzas contenant les événements de transformation MS8, RF3 et MS8xRF3 n'est pas différente de celle de leur témoin, en particulier pour les facteurs antinutritionnels mesurés.

(7.8) Toxicologie

Evaluation de la sécurité des protéines PAT, Barnase et Barstar

Les protéines PAT Barnase et Barstar ont fait l'objet d'analyses bioinformatiques réactualisées en 2011 consistant à comparer leur séquence aux séquences des protéines répertoriées dans les bases de données générales ou spécialisées (toxines, allergènes).

Aucune homologie avec des protéines ayant des propriétés toxiques ou allergiques connues n'a été identifiée.

Conclusion du CES Biotechnologie

Le présent dossier est une demande d'autorisation de mise sur le marché selon le règlement (CE)1829/2003 pour l'importation et la transformation des lignées de colzas portant les événements de transformations MS8, RF3 et des hybrides de colza MS8xRF3. Cette demande couvre, en particulier, la présence fortuite de graines entières dans l'alimentation humaine.

² Bayer toxin database : base de séquence de protéines annotées comme toxines, extraction de Uniprot_SwissProt et GenPept comprenant aussi les séquences de Animal Toxin Database ATDB; <http://protchem.hunnu.edu.cn/toxin>.

³ AllergenOnline allergen database (www.allergenonline.org)

Les colzas MS8, RF3 et MS8xRF3 sont déjà autorisés sur le marché pour l'huile en alimentation humaine et pour les plantes en tant que telles et les produits dérivés de la graine en alimentation animale.

Dans le cadre de l'évaluation du dossier de renouvellement des produits dérivés déjà autorisés en alimentation humaine et animale, en particulier l'huile en tant que denrée alimentaire, l'Afssa avait conclu en 2008 que les colzas portant les événements de transformation MS8 et RF3 présentaient le même niveau de sécurité sanitaire que les variétés de colza conventionnelles et leurs produits dérivés.

Les éléments d'analyse complétés ou réactualisés présentés dans ce dossier ne font pas apparaître d'éléments nouveaux susceptibles de modifier les précédentes conclusions sur la sécurité sanitaire des colzas portant les événements de transformation MS8, RF3 et MS8XRF3, en particulier, pour un risque dû à la présence fortuite de graines dans l'alimentation humaine.

De plus, le CES a noté la demande de l'EFSA d'informations complémentaires sur la stabilité des inserts dans l'hybride MS8XRF3.

5. CONCLUSION DE L'AGENCE

L'Agence nationale de la sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail endosse les conclusions du Comité d'experts spécialisé « Biotechnologie » et souligne néanmoins que cet avis a été rendu sur la base du dossier initial disponible dans les délais prévus. Sachant qu'à la demande de l'EFSA d'éventuelles études ou données complémentaires pourraient être versées au dossier, cet avis ne préjuge pas des conclusions qui pourraient être rendues ultérieurement sur l'ensemble des éléments du dossier.

Le directeur général

Marc MORTUREUX

MOTS-CLES

OGM, colza MS8, RF3 et MS8xRF3, tolérance au glufosinate.