

AVIS

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

**relatif au projet de règlement européen¹ sur le contenu des dossiers de demande
d'autorisation de mise sur le marché de plantes génétiquement modifiées.**

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 16 janvier 2012 par la Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DGCCRF) pour émettre un avis sur le projet de règlement européen relatif au contenu des dossiers de demande d'autorisation de mise sur le marché de plantes génétiquement modifiées (PGM).

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

La Commission a présenté le 12 janvier 2012 au Comité Permanent de la Chaîne Alimentaire et de la Santé Animale (CPCASA), section « OGM », un projet de règlement européen relatif au contenu des dossiers de demande d'autorisation de mise sur le marché de plantes génétiquement modifiées. Ce projet a déjà été présenté au même Comité en septembre 2008, en juin 2009 et en février 2010 et le projet a été examiné par l'Agence à plusieurs reprises : note à la DGCCRF du 23/09/2008 (saisine 2008-SA-0194), annotation du document (juin 2009) et note à la DGCCRF du 5/02/2010.

Les points soulevés par l'Agence au cours de ces différentes consultations reposent sur la réflexion continue du CES sur les lignes directrices relatives à l'évaluation de la sécurité sanitaire des PGM liée à l'alimentation et sur leur actualisation en fonction de l'avancement des connaissances scientifiques, à savoir:

- éviter la présence dans l'ADN exogène intégré de gènes marqueurs codant une protéine de résistance à des antibiotiques ;
- mieux caractériser le site d'intégration de l'ADN exogène en recommandant de fournir une séquence de longueur minimale de 1kb de part et d'autre de celui-ci;

¹ Commission implementing regulation on applications for authorization of genetically modified food and feed in accordance with regulation (EC) N° 1829/2003 of the European Parliament and of the council and amending Regulations (EC) N° 641/2004 and (EC) N° 1 981/2006.

- afin d'évaluer l'inhibition de l'expression de gènes endogènes par la mise en œuvre de stratégies d'ARN interférents, réaliser une analyse transcriptionnelle spécifique du transgène et une recherche d'effets « hors cibles » potentiels dans le génome ;
- compléter la liste des constituants chimiques analysés dans l'étude comparée de composition par l'analyse des mycotoxines et des pesticides d'intérêt ;
- définir une dose sans effet (NOAEL) de la ou des protéines nouvellement exprimée(s) dans la PGM lors d'une étude de toxicité sub-chronique de 28 jours afin de calculer une marge de sécurité ;
- réaliser une étude de toxicité sub-chronique pendant 90 jours pour tous les événements primaires de transformation génétique ;
- conduire les études sur animaux à partir de matériel végétal provenant de plantes traitées par l'herbicide lorsque le caractère apporté par la modification génétique est une tolérance à un herbicide.

Ce nouveau projet de règlement intègre les lignes directrices actualisées de l'EFSA² (que l'Agence a commenté en septembre 2008 lors de la consultation publique) et les éléments nouveaux concernant l'évaluation de l'allergénicité.

Le projet sera discuté par les états membres lors du prochain CPCASA qui se réunira le 10 février 2012. La DGCCRF est l'autorité compétente qui représente la France à ce comité. L'objet de cette saisine s'inscrit dans ce contexte, afin d'apporter un appui scientifique auprès de la DGCCRF pour l'examen de ce projet.

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 sur la base des rapports de 5 experts du Comité d'experts spécialisé "Biotechnologie" et validée par l'ensemble du CES par voie télématique le 8 février 2012.

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES

I Remarques générales

En comparaison avec les versions précédentes, le CES Biotechnologie note que le nouveau document comporte plusieurs améliorations allant dans le sens d'un renforcement de l'évaluation des plantes génétiquement modifiées. Certaines de ces améliorations avaient été proposées par l'Agence lors des examens antérieurs du projet de règlement, à savoir :

- l'obligation pour le pétitionnaire de minimiser au maximum la présence d'ADN inutile pour acquérir le caractère agronomique, en particulier, l'ADN codant des protéines conférant la résistance à des antibiotiques.
- l'évaluation préalable des événements simples avant l'évaluation des PGM contenant plusieurs transgènes « empilés » ; la PGM « empilée » doit ensuite être évaluée au regard de la stabilité des inserts, de l'expression des inserts et de l'existence potentielle d'effets résultant d'interaction synergique ou antagoniste des événements. Par ailleurs, s'il y a ségrégation des événements, l'évaluation doit couvrir toutes les combinaisons possibles.
- la conduite d'une étude de toxicité sub-chronique par administration de la PGM via l'alimentation pendant 90 jours pour tout nouvel événement de transformation. Le projet de règlement indique que cette position pourra être revue en fonction de l'avancement des

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

connaissances scientifiques. Le protocole recommandé est celui établi récemment par l'EFSA³ que l'Agence a commenté lors de la consultation publique en août 2011.

Le CES tient à souligner son accord sur la position présentée dans le projet de règlement concernant l'exigibilité de l'étude de toxicité sub-chronique de 90 jours, en particulier, pour les événements primaires de transformation génétique.

Sur ce sujet, l'Agence a émis un avis en 2008 (Avis de l'AFSSA 2007-SA-0396) et un rapport en 2011 (Avis de l'Anses 2009-SA-0285). En effet, cette étude réalisée à partir de la PGM ou de produits issus de la PGM par administration répétée pendant 90 jours chez les rongeurs, *via* l'alimentation, est la seule étude du dossier à visée toxicologique réalisée sur l'aliment en tant que tel. Cette étude évalue généralement le produit tel que consommé par l'homme ou l'animal, prenant en compte l'effet de la matrice plante. Cet essai apparaît comme une étude sentinelle pertinente pour détecter les effets non intentionnels qui n'auraient pas été mis en évidence par les autres études présentées dans le dossier (e.g. moléculaire ou analyse comparative de composition chimique). En effet, l'évaluation des effets potentiellement délétères dus à l'insertion, *via* l'analyse comparative de composition, même si elle s'efforce d'être exhaustive, ne se base que sur des constituants chimiques connus et analysés.

D'autres obligations réglementaires ont également été ajoutées, notamment :

- la réalisation d'une revue systématique sur 10 ans, des études de la littérature sur les effets potentiels de la PGM ou de ses produits sur la santé et sur l'environnement et la liste de toutes les études entreprises par le pétitionnaire (autre que celles exigées) sur les caractéristiques toxicologiques, allergiques et nutritionnelles de la PGM.
- pour les études toxicologiques, le respect des règles établies par la directive 2004/10/EC⁴ ou les Bonnes Pratiques de Laboratoire OCDE, incluant de fournir les données brutes.

Le CES est en accord avec ces deux derniers points.

II Remarques spécifiques sur l'annexe II

SCIENTIFIC REQUIREMENTS FOR THE RISK ASSESSMENT OF GENETICALLY MODIFIED FOOD AND FEED.

I. INTRODUCTION

2. Specific considerations

2.2. Safety assessment of genetically modified food and feed containing stacked transformation events

Le CES estime que la nature des événements à évaluer dans les deux cas décrits de plantes comportant des transgènes empilés (« segregating crops » et « non segregating crops ») nécessite d'être plus clairement définie.

II. SCIENTIFIC REQUIREMENTS

1. Hazard identification and characterisation

1.2. Molecular Characterisation

1.2.2. Information relating to the genetically modified plant

1.2.2.2. Information on the sequences actually inserted/deleted

(e) Pour une analyse complète du site d'insertion avant transformation, l'analyse d'une séquence couvrant au minimum 1kb de chaque côté du site d'insertion est recommandée, en particulier pour permettre l'identification d'éventuelles séquences régulatrices. En effet, ces séquences peuvent être éloignées des gènes dont elles contrôlent l'expression (page 33).

³ EFSA Journal 2011 (9) : 2438.

⁴ <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:050:0044:0059:fr:PDF>

1.2.2.3. Information on the expression of the insert(s)

Pour les analyses d'expression au niveau de l'ARN, les méthodes de RT-PCR quantitative doivent être préférées (page 34).

Lorsque des ARNi produits par un transgène sont utilisés pour inhiber l'expression d'un gène, une analyse *in silico* doit être entreprise afin de rechercher de potentiels effets « hors-cible » et d'évaluer le risque que la modification génétique affecte l'expression d'un autre gène (page 34).

1.3. Comparative analysis

1.3.4. *Comparative analysis of composition*

Etant donné les effets connus sur la santé des consommateurs et des animaux des mycotoxines et autres contaminants réglementés de l'environnement (règlement 1881/2006 pour l'alimentation humaine et 2002/32/CE pour l'alimentation animale), ces composés devraient être inclus dans l'étude comparative de composition même s'il s'agit d'éléments externes à la plante.

De même, certains allergènes connus et spécifiques de chaque espèce végétale (ceux du soja, par exemple), pourraient également être inclus (page 44).

1.4. Toxicology

1.4.4. *Testing of the whole genetically modified food and feed*

1.4.4.1. 90-day feeding study in rodents with whole genetically modified food/feed: sentinel study for toxicity and nutrition

Le CES est en accord avec les conditions d'exigibilité de l'étude de toxicité de 90 jours formulées dans cette partie du document.

Le CES rappelle que le choix du protocole expérimental et l'analyse statistique des données sont des points déterminants car ils permettent de conforter l'interprétation des résultats par les toxicologues (Voir le rapport de l'Anses, février 2001). En particulier, il apparaît nécessaire de prévoir un nombre suffisant d'animaux par groupe de traitement et par sexe afin de disposer d'une puissance acceptable pour les tests statistiques.

Enfin, le CES estime que le matériel testé doit être aussi proche que possible du produit final tel que consommé. Ainsi, lorsque le caractère apporté par la transformation génétique est une tolérance à un herbicide, le matériel végétal testé doit provenir de plantes traitées par l'herbicide auquel il est tolérant.

1.6. Nutritional assessment

1.6.4. *Nutritional assessment of genetically modified feed*

Pour l'étude nutritionnelle sur animaux cibles (e.g. poulet en croissance), le CES estime que le matériel testé doit être aussi proche que possible du produit final tel que consommé. Ainsi lorsque le caractère apporté par la transformation génétique, est une tolérance à un herbicide, le matériel végétal testé doit provenir de plantes traitées par l'herbicide auquel il est tolérant (page 57).

2. EXPOSURE ASSESSMENT - ANTICIPATED INTAKE/EXTENT OF USE

2ème paragraphe page 61 : il faut bien préciser que la population à considérer doit être la population européenne.

De plus, il conviendrait de préciser que l'utilisation de méthodes probabilistes n'est envisageable qu'en situation de surveillance post market car leur mise en œuvre nécessite des données suffisamment représentatives des produits sur la consommation, la concentration et la part de marché de ces produits.

CONCLUSION DU CES

En conclusion, le CES estime que le projet de règlement examiné, objet de la saisine, a été amélioré par rapport aux versions antérieures et que la plupart des commentaires de fond formulés par le CES au cours des consultations successives ont été intégrés. Ces améliorations vont dans le sens d'un renforcement de l'évaluation des plantes génétiquement modifiées.

Les remarques spécifiques sur l'annexe II adressées dans cet avis correspondent à des compléments d'informations utiles à prendre en compte pour augmenter la qualité technique des dossiers de demande d'autorisation de mise sur le marché de PGM, contribuant ainsi à conforter les conclusions générales de l'évaluation sanitaire liée à l'alimentation des PGM et de leur produits dérivés.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de la sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail adopte les conclusions du Comité d'Experts spécialisé « Biotechnologie ».

Le directeur général

Marc Mortureux

MOTS-CLES

Lignes directrices, OGM, projet de règlement européen