

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 26 août 2015

NOTE
d'appui scientifique et technique
de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation,
de l'environnement et du travail

relatif aux études nécessaires à l'évaluation des OGM développés pour des pays tiers et pouvant être présents à l'état de traces sur le marché européen

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 19 novembre 2014 par la Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DGCCRF) pour la réalisation d'un Appui Scientifique et Technique (AST) concernant les études nécessaires à l'évaluation des OGM développés pour des pays tiers et pouvant être présents à l'état de traces sur le marché européen.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

En septembre 2014, la Commission européenne a donné mandat à l'EFSA afin que celle-ci identifie les études nécessaires pour la constitution de dossiers de demande d'autorisation qui concerneraient des OGM développés pour des pays tiers et non destinés au marché européen, mais susceptibles d'être présents à faible niveau sur ce marché. En effet, il semblerait que la commercialisation de certains OGM développés dans des pays tiers pour des besoins locaux soit gelée par crainte qu'ils ne se retrouvent dans les circuits d'exportation sans autorisation.

Selon la Commission européenne, deux options sont envisageables pour éviter que ces OGM ne soient considérés en Europe comme non autorisés :

- déposer des dossiers classiques, comme si ces OGM étaient destinés au marché européen. Il se peut toutefois que ces OGM ne répondent pas à tous les critères d'évaluation européens ;
- étudier la possibilité de déposer des dossiers qui tiennent compte du fait que les OGM en question ne devraient être présents qu'à l'état de traces, puisqu'ils ne sont pas destinés au marché européen. L'article 5(2) du Règlement d'exécution (UE) n° 503/2013 prévoit en effet que toutes les exigences scientifiques prévues à l'Annexe II dudit règlement peuvent ne pas être satisfaites compte tenu de la nature du produit, ou encore parce qu'elles ne sont pas justifiées d'un point de vue scientifique.

Dans l'hypothèse où cette dernière option serait retenue à terme par l'Union européenne, le produit serait évalué selon des critères différents d'une autorisation classique, avant que sa présence ne soit admise dans la limite de 0,9 % : l'OGM ferait alors l'objet d'une décision d'autorisation pour des traces inférieures à 0,9 %.

Le seuil de 0,9 % fixé par la Commission européenne n'étant pas consensuel, la saisine a pour objectifs de définir :

- quelles études seraient indispensables dans le cas d'une présence inférieure à 0,9 % ;
- si certaines des études ainsi identifiées perdent de leur pertinence dans l'hypothèse où le seuil serait revu à la baisse (par exemple 0,5 ou 0,1 %).

A ce jour, il semble que les OGM qui seraient concernés par ces dispositions sont uniquement des végétaux (riz enrichi en vitamine A et en fer (Golden Rice), manioc résistant à des virus, etc.). Aussi, seul le cas des Plantes Génétiquement Modifiées (PGM) a été étudié (celui des microorganismes et des animaux génétiquement modifiés n'a pas été traité). Par ailleurs, la saisine concerne aussi bien les produits bruts que les produits transformés issus de PGM.

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) ».

Quatre rapporteurs ont été désignés le 18 février 2015. Leurs rapports d'expertise ont été présentés lors de la réunion du Groupe de Travail (GT) « Biotechnologie » du 19 mars 2015. Ils se sont ensuite réunis le 8 avril 2015 pour confronter leurs expertises et aboutir à une proposition consensuelle. Enfin, l'expertise collective a été effectuée par le GT « Biotechnologie », réuni les 21 mai et 20 août 2015.

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise. Les déclarations d'intérêts des experts sont rendues publiques *via* le site internet de l'Anses (www.anses.fr).

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU GROUPE DE TRAVAIL

3.1. Travaux antérieurs

En 2007, l'Afssa avait participé aux discussions qui ont abouti en 2008 à l'adoption des Annexes 2 et 3 de la "Directive régissant la conduite de l'évaluation de la sécurité sanitaire des aliments dérivés de plantes à ADN recombiné" du Codex Alimentarius¹. Cette directive vise à définir une approche pour évaluer des aliments qui contiendraient de faibles concentrations d'OGM non encore autorisés en Europe mais ayant fait l'objet d'une évaluation dans un pays tiers membre du Codex.

En l'absence de réglementation relative à la présence d'OGM à l'état de traces dans les denrées alimentaires et les aliments pour animaux, et compte tenu de la politique de tolérance zéro en vigueur dans les pays européens, la détection d'OGM non autorisés en Europe dans des produits destinés à l'alimentation animale ou humaine a eu pour conséquence la destruction des produits concernés. Face à ce problème et à ses répercussions sur les flux commerciaux (retards et coûts

¹ Commission du Codex Alimentarius (2008). Directive régissant la conduite de l'évaluation de la sécurité sanitaire des aliments dérivés de plantes à ADN recombiné. *In* Aliments dérivés des biotechnologies modernes, Deuxième édition. Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO)/Organisation Mondiale de la Santé (OMS), Eds, Rome, pp. 7-37.

supplémentaires), l'Europe a adopté le Règlement (UE) n° 619/2011², qui énonce des méthodes d'échantillonnage et d'analyse pour contrôler officiellement la présence d'OGM dans les aliments pour animaux en fixant un seuil de tolérance de 0,1 %. Ce Règlement ne concerne que les OGM qui font l'objet d'une procédure d'autorisation ou dont l'autorisation a expiré en Europe et qui se trouveraient fortuitement dans les aliments pour animaux.

L'objectif de la présente saisine est différent, car il s'agit de définir les éléments qu'un pétitionnaire devrait fournir pour obtenir une autorisation de mise sur le marché européen de sa PGM pour une utilisation en alimentation animale et humaine, moyennant que celle-ci ne soit présente qu'à l'état de traces dans les produits.

Il est apparu nécessaire de définir une approche distincte selon que les produits peuvent être consommés entiers ou uniquement en mélange et/ou après transformation. Pour chacun de ces deux cas, les informations nécessaires et indispensables pour évaluer le risque sanitaire lié à la présence de ces produits à l'état de traces ont été définies. Elles ont été identifiées indépendamment du seuil (0,9 %, 0,5 % ou 0,1 %) qui serait retenu.

3.2. Cas des produits consommés uniquement en mélange et/ou après transformation technologique

Dans le cas des grains (riz, colza, soja, etc.) et des produits dérivés (farines, tourteaux, huiles, jus, purées, etc.), le risque sanitaire lié à la consommation de la PGM à l'état de traces (teneur inférieure à 0,9 %) est fortement réduit du fait de la dilution. Pour évaluer ce type de produits, les informations suivantes nous apparaissent nécessaires :

- une caractérisation moléculaire complète (séquence de l'insert et des séquences génomiques flanquantes, site(s) d'insertion, tissu-spécificité), des analyses bioinformatiques destinées à rechercher la présence éventuelle de nouvelles ORFs pouvant présenter des homologies de séquence avec des toxines ou des allergènes connus et l'interruption éventuelle de gènes endogènes, ainsi que la mesure de la concentration de la (des) protéine(s) nouvellement exprimée(s) dans les différents tissus consommés.
- une étude de toxicité de 28 jours si la (les) protéine(s) nouvellement exprimée(s) n'a (n'ont) jamais fait l'objet d'une évaluation toxicologique.

L'évaluation de l'allergénicité ne paraît pas nécessaire, excepté pour les espèces végétales connues pour être fortement allergéniques. En effet, la dose réactogène a été estimée à 1,3 µg (1/1.000.000 patients) d'allergènes pour la farine de soja dans certaines études. Cette valeur paraît particulièrement basse. D'autres études font état de doses d'allergènes de 2,4 mg (1/1.000.000 patients) et 41 mg (1/100 patients), correspondant à des quantités de farine ingérée de 17,7 mg (1/1.000.000 patients) et 295 mg (1/100 patients). Les résultats d'une autre étude montrent une dose réactogène de 1 mg de protéines pour la farine de soja. Les variations importantes observées viennent vraisemblablement de l'estimation des quantités d'allergènes, qui n'est pas toujours précise. Quoi qu'il en soit, pour les produits consommés en mélange et/ou après transformation technologique, les traces d'allergènes amenées par la PGM vont être extrêmement diluées. Ce volet de l'évaluation du risque ne semble donc pas nécessaire dans ce cas.

3.3. Cas des produits qui peuvent être consommés entiers

Dans le cas des fruits et légumes notamment (papaye, tomate, pomme, aubergines, etc.), lorsqu'une PGM est présente à un niveau de 0,9 % dans un lot, il peut arriver que le consommateur mange un produit qui sera à 100 % génétiquement modifié. Des informations

² Règlement (UE) n° 619/2011 de la Commission du 24 juin 2011 fixant les méthodes d'échantillonnage et d'analyse du contrôle officiel des aliments pour animaux en vue de la détection de matériel génétiquement modifié faisant l'objet d'une procédure d'autorisation ou dont l'autorisation a expiré. JO L 166 du 25.06.2011, pp. 9-15.

supplémentaires semblent donc nécessaires par rapport au cas des produits consommés uniquement en mélange et/ou après transformation technologique.

De même que précédemment, l'évaluation de ces produits nécessite :

- une caractérisation moléculaire complète (séquence de l'insert et des séquences génomiques flanquantes, site(s) d'insertion, tissu-spécificité), des analyses bioinformatiques destinées à rechercher la présence éventuelle de nouvelles ORFs pouvant présenter des homologies de séquence avec des toxines ou des allergènes connus et l'interruption éventuelle de gènes endogènes, ainsi que la mesure de la concentration de la (des) protéine(s) nouvellement exprimée(s) dans les différents tissus consommés.
- une étude de toxicité de 28 jours si la (les) protéine(s) nouvellement exprimée(s) n'a (n'ont) jamais fait l'objet d'une évaluation toxicologique.

Ensuite, si le(s) caractère(s) introduit(s) dans la PGM a (ont) pour objectif de modifier sa composition (exemple : modification du profil en acides gras) ou certaines voies métaboliques (exemple : fruits à maturité retardée par des modifications dans les voies du métabolisme de l'éthylène), une analyse de composition basée sur les documents consensus de l'OCDE est nécessaire. Les essais au champ et le traitement des données devront être réalisés conformément aux recommandations de l'EFSA, notamment en ce qui concerne le nombre de sites d'essais, le choix et le nombre des comparateurs et la mise en œuvre de tests statistiques de différence (comparaison de la PGM avec son équivalent non génétiquement modifié) et d'équivalence (comparaison de la PGM avec des variétés commerciales de référence).

Dans les autres cas et notamment pour les espèces végétales particulièrement riches en composés antinutritionnels minéraux (phytates) ou organiques (inhibiteurs trypsiques, lectines), et/ou composés toxiques (alcaloïdes, hétérosides, etc.), et/ou allergènes (fruits des Rosacées et des Solanacées, banane, papaye, mangue, kiwi, etc.), cette analyse pourra se limiter aux composés antinutritionnels, toxiques et allergènes. Beaucoup de ces composés ne font pas partie de la liste qui figure dans les documents consensus de l'OCDE. Par ailleurs, pour certaines espèces qui font l'objet du développement de PGM (exemples : aubergine, haricot, melon, pomme), il n'existe pas encore de document consensus de l'OCDE. Des compléments à ce niveau sont donc nécessaires.

Enfin, l'évaluation de l'allergénicité sera réalisée selon les recommandations de l'EFSA :

1) dans le cas où la concentration de la (des) protéine(s) nouvellement exprimée(s) dans les organes comestibles (concentration susceptible d'induire une réponse allergique) est de l'ordre du mg/g de matière sèche. En effet, les doses réactogènes d'allergènes varient considérablement en fonction :

- de l'allergène,
- du nombre de patients allergiques considéré (1/100 ou 1/1.000.000),
- de la voie d'exposition,
- d'autres facteurs comme l'âge ou le sexe.

Toutefois, les doses réactogènes de plusieurs aliments particulièrement allergéniques (arachide, noisette, noix de Cajou, soja, lait, œuf) ont été estimées [1-6]. Dans les essais de désensibilisation (immunothérapie spécifique) à l'arachide, le traitement débute généralement avec une dose de 70 mg d'arachide/semaine, ce qui correspond à 17 mg de protéines (protéines totales de la graine) et à 2 mg d'Ara h 1, 1 mg d'Ara h 2 et 2,5 mg d'Ara h 3 [5]. Cette dose est progressivement augmentée jusqu'à atteindre un ou plusieurs grammes d'arachide/semaine. Un seuil de l'ordre du mg/g de matière sèche paraît donc raisonnable pour demander une évaluation de l'allergénicité, ainsi que l'évaluation du caractère adjuvant dans les cas où la (les) protéine(s) exprimée(s) s'apparente(nt) à des toxines.

2) lorsque la plante est connue pour son allergénicité naturelle (soja, fruits à propriétés allergéniques comme le kiwi ou la papaye, etc.). Dans ce cas, une étude de la modification

éventuelle de l'allergénicité liée à la modification génétique sera demandée, comme cela est réalisé actuellement dans les dossiers de demande d'autorisation de mise sur le marché au titre du Règlement (CE) n° 1829/2003³. Les sites web dédiés à l'allergénicité des produits naturels (Allergome⁴ par exemple) permettent d'identifier les espèces végétales concernées.

3.4. Conclusion

En conclusion, le GT "Biotechnologie" souligne que dans l'hypothèse où cette démarche aboutirait, les dossiers déposés par les pétitionnaires dans ce cadre ne pourraient en aucun cas se substituer aux dossiers requis pour obtenir une autorisation de mise sur le marché classique au titre du Règlement (CE) n° 1829/2003. Autrement dit, si après avoir obtenu une autorisation pour des traces inférieures à 0,9 %, le pétitionnaire souhaite finalement obtenir une autorisation de commercialisation de sa PGM en Europe, il devra déposer un dossier complet, en vue d'obtenir une autorisation de mise sur le marché au titre du Règlement (CE) n° 1829/2003.

Par ailleurs, la mise en place de telles dispositions devra s'accompagner de la fourniture par le pétitionnaire de la méthode de détection et de quantification de la PGM, ainsi que du matériel de référence nécessaire à la validation de cette méthode par le JRC, de la même manière que pour une demande d'autorisation de mise sur le marché classique au titre du Règlement (CE) n° 1829/2003.

Dans son analyse, le GT "Biotechnologie" a distingué les produits consommés uniquement en mélange et/ou après transformation technologique de ceux qui peuvent être consommés entiers. Pour les premiers, les éléments demandés seraient une caractérisation moléculaire complète et une étude de toxicité de 28 jours si la (les) protéine(s) nouvellement exprimée(s) n'a (n'ont) jamais fait l'objet d'une évaluation toxicologique. Pour les seconds, ces mêmes éléments seraient demandés, ainsi qu'une analyse de composition, complète si le(s) caractère(s) introduit(s) dans la PGM a (ont) pour objectif de modifier sa composition ou certaines voies métaboliques, ou bien limitée aux composés antinutritionnels, toxiques et allergènes dans les autres cas. Cette analyse devra être menée selon les documents consensus de l'OCDE pour le choix des composés (ce qui nécessitera de compléter la liste des composés antinutritionnels, toxiques et allergènes qui figurent dans les documents consensus de l'OCDE et de créer de tels documents pour les espèces qui ne sont pas encore couvertes) et selon les recommandations de l'EFSA en ce qui concerne le dispositif expérimental et le traitement des données.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

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

Le directeur général

Marc Mortureux

³ 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.

⁴ <http://www.allergome.org/>

MOTS-CLES

OGM, demande d'autorisation de mise sur le marché, traces, Règlement (CE) n° 1829/2003, Règlement d'exécution (UE) n° 503/2013

BIBLIOGRAPHIE

1. Bindslev-Jensen C, Briggs D, Osterballe M (2002). Can we determine a threshold level for allergenic foods by statistical analysis of published data in the literature. *Allergy*, 57: 741-746.
2. Taylor SL, Moneret-Vautrin DA, Crevel RWR, Sheffield D, Morisset M, Dumont P, Remington BC, Baumert JL (2010). Threshold dose for peanut: risk characterization based upon diagnostic oral challenge in a series of 286 peanut-allergic individuals. *Food Chem. Toxicol.*, 48: 814-819.
3. Eller E, Hansen TK, Bindslev-Jensen C (2012). Clinical threshold to egg, hazelnut, milk and peanut: results from a single-center study using standardized challenges. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 108: 332-336.
4. Blom WM, Vlieg-Boerstra BJ, Kruizinga AG, van der Heide S, Houben GF, Dubois AE (2013). Threshold dose distributions for 5 major allergenic foods in children. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 131: 172-179.
5. Moneret-Vautrin DA, Beaudoin E, Renaudin JM, Nguyen VM, Picaud J, Codreanu F, Verdun S, Jacquenet S, Richard C (2015). Immunothérapie orale à l'arachide et gestion du risque: aspects méthodologiques. *Rev. Fr. Allergol.*, 54: 356-363.
6. Taylor SL, Baumert JL, Kruizinga AG, Remington BC, Crevel RWR, Brooke-Taylor S, Allen KJ, Houben G (2014). Establishment of reference doses for residues of allergenic foods: Report of the VITAL expert panel. *Food Chem. Toxicol.*, 63: 9-17.