



Le directeur général

Maisons-Alfort, le 9 novembre 2015

## **AVIS**

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

**relatif à une demande d'autorisation de mise sur le marché, au titre du Règlement (CE) n° 1829/2003 relatif aux denrées et aux aliments pour animaux génétiquement modifiés, du soja génétiquement modifié FG72 x A5547-127, développé pour être tolérant à plusieurs herbicides, pour l'importation, la transformation ainsi que l'utilisation en alimentation humaine et animale de cet OGM (dossier n° EFSA-GMO-NL-2013-120)**

---

*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 9 juillet 2015 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 relatif à une demande d'autorisation de mise sur le marché, au titre du Règlement (CE) n° 1829/2003 relatif aux denrées et aux aliments pour animaux génétiquement modifiés, du soja génétiquement modifié FG72 x A5547-127, développé pour être tolérant à plusieurs herbicides, pour l'importation, la transformation ainsi que l'utilisation en alimentation humaine et animale de cet OGM (dossier n° EFSA-GMO-NL-2013-120).

#### **1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE**

Conformément au Règlement (CE) n° 1829/2003, notamment aux articles 6 et 18, l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) est chargée de procéder à l'évaluation des dossiers concernant les denrées alimentaires et les aliments pour animaux issus de plantes génétiquement modifiées et de rendre un avis à la Commission Européenne. L'EFSA a cependant offert la possibilité aux États membres de faire connaître leurs observations sur les dossiers initiaux. C'est dans ce cadre que la DGCCRF a sollicité l'avis de l'Anses.

Le Règlement d'exécution (UE) n° 503/2013<sup>1</sup> s'applique pour ce dossier.

---

<sup>1</sup> Règlement d'exécution (UE) n° 503/2013 de la Commission du 3 avril 2013 relatif aux demandes d'autorisation de denrées alimentaires et d'aliments pour animaux génétiquement modifiés introduites en application du règlement (CE)

## 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 par le Groupe de Travail (GT) « Biotechnologie », réuni le 15 octobre 2015. L'évaluation du dossier se base sur les lignes directrices de l'EFSA<sup>2 et 3</sup> et sur les éléments complémentaires jugés nécessaires par les experts du GT « Biotechnologie ».

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

## 3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU GROUPE DE TRAVAIL

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

### PARTIE I - INFORMATIONS GÉNÉRALES

Le soja est une culture des zones chaudes à semi-tropicales. Les principaux pays producteurs sont les USA, l'Argentine, le Brésil, l'Inde et la Chine, qui représentent plus de 90 % de la production mondiale. En 2013, la production européenne de soja était de 1.222.727 tonnes pour une surface récoltée de 467.054 hectares (FAOSTAT<sup>4</sup>). Au niveau mondial, 79 % du soja cultivé était génétiquement modifié en 2013<sup>5</sup>.

La graine de soja renferme environ 40 % de protéines et 20 % d'huile en pourcentage de la matière sèche. Les produits destinés à l'alimentation animale sont la graine toastée ou le tourteau déshuilé toasté. Les produits destinés à l'alimentation humaine sont très divers : farine, protéines (isolats et concentrats), huile, margarine, lécithines (émulsifiants utilisés dans de nombreux produits alimentaires). L'emploi du soja augmente dans une large gamme de produits alimentaires. Cependant, la graine de soja contient des facteurs antinutritionnels (acide phytique qui séquestre le phosphore, facteurs antitrypsiques qui perturbent la digestibilité des protéines chez les animaux monogastriques et chez l'Homme, lectines qui ont une activité hémagglutinante) et de nombreuses protéines naturellement allergènes.

Ce dossier correspond à une première demande d'autorisation de mise sur le marché pour l'importation, la transformation et l'utilisation en alimentation humaine et animale du soja FG72 x A5547-127. Il ne concerne pas sa mise en culture. Ce soja est issu du croisement conventionnel des sojas génétiquement modifiés FG72 et A5547-127. Il possède les caractères agronomiques apportés par ces sojas : la tolérance aux herbicides de type isoxaflutole (IFT) et au glyphosate (FG72), ainsi que la tolérance au glufosinate-ammonium (A5547-127). Il convient de rappeler que

---

n° 1829/2003 du Parlement européen et du Conseil et modifiant les règlements de la Commission (CE) n° 641/2004 et (CE) n° 1981/2006.

<sup>2</sup> EFSA Panel on Genetically Modified Organisms (GMO), 2011. Guidance for risk assessment of food and feed from genetically modified plants, The EFSA Journal 2011; 9(5): 2150, 37 pp.

<sup>3</sup> Guidance document of the Scientific Panel on Genetically Modified Organisms for the risk assessment of genetically modified plants and derived food and feed, The EFSA Journal 2006; 99: 1-100.

<sup>4</sup> <http://faostat.fao.org/>

<sup>5</sup> James C (2013). Global Status of Commercialized Biotech/GM Crops: 2013. *ISAAA Brief No. 46*. ISAAA: Ithaca, NY.

si ce soja venait à être importé, il devrait satisfaire à la réglementation relative à l'utilisation des produits phytosanitaires sur ce type de plantes.

Le soja FG72 a fait l'objet d'une évaluation par l'Anses lors de la phase de consultation des Etats membres (dossier n° EFSA-GMO-BE-2011-98, saisine 2011-SA-0285). Dans son avis du 19 janvier 2012<sup>6</sup>, l'Agence conclut qu'au regard des données fournies, aucun élément ne permet d'établir que la sécurité sanitaire liée à la consommation du soja portant l'événement de transformation FG72 est moindre que celle du soja témoin conventionnel.

L'avis du panel OGM de l'EFSA relatif à ce soja a été publié le 16 juillet 2015<sup>7</sup>. Celui-ci conclut que le soja FG72, tel qu'il est décrit dans le dossier du pétitionnaire, est aussi sûr que les variétés de soja conventionnelles quant à ses effets potentiels sur la santé humaine et animale et sur l'environnement pour les usages prévus dans la demande d'autorisation de mise sur le marché.

Le soja A5547-127 a été évalué par l'Afssa (dossier n° EFSA-GMO-NL-2008-52, saisine 2008-SA-0231). Dans son avis du 15 octobre 2008<sup>8</sup>, l'Agence conclut qu'en l'absence d'une étude de toxicité sub-chronique de 90 jours chez le rat nourri avec un produit dérivé de soja A5547-127, traité et non traité par le glufosinate-ammonium, elle ne peut se prononcer sur la sécurité sanitaire des sojas portant l'événement de transformation A5547-127.

L'avis du panel OGM de l'EFSA relatif à ce soja a été publié le 10 mai 2011<sup>9</sup>. Celui-ci conclut que le soja A5547-127, tel qu'il est décrit dans le dossier du pétitionnaire, est aussi sûr que les variétés de soja conventionnelles quant à ses effets potentiels sur la santé humaine et animale et sur l'environnement pour les usages prévus dans la demande d'autorisation de mise sur le marché.

Dans l'Union Européenne, la mise sur le marché de produits contenant du soja génétiquement modifié A5547-127, consistant en ce soja ou produits à partir de celui-ci, est autorisée en application du Règlement (CE) n° 1829/2003 depuis le 10 février 2012<sup>10</sup>.

---

<sup>6</sup> 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 soja génétiquement modifié FG72, développé pour être tolérant à certains herbicides, pour l'importation, la transformation ainsi que l'utilisation en alimentation humaine et animale de cet OGM.

<https://www.anses.fr/fr/system/files/BIOT2011sa0285.pdf>

<sup>7</sup> EFSA GMO Panel (EFSA Panel on Genetically Modified Organisms), 2015. Scientific Opinion on an application (EFSA-GMO-BE-2011-98) for the placing on the market of herbicide-tolerant genetically modified soybean FG72 for food and feed uses, import and processing under Regulation (EC) No 1829/2003 from Bayer CropScience. EFSA Journal 2015; 13(7):4167, 29 pp.

[http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific\\_output/files/main\\_documents/4167.pdf](http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific_output/files/main_documents/4167.pdf)

<sup>8</sup> Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à la demande d'autorisation de mise sur le marché d'un soja génétiquement modifié A5547-127, tolérant au glufosinate-ammonium, pour l'importation et l'utilisation en alimentation humaine et animale de graines et de produits dérivés, au titre du règlement (CE) n° 1829/2003.

<https://www.anses.fr/fr/system/files/BIOT2008sa0231.pdf>

<sup>9</sup> EFSA Panel on Genetically Modified Organisms (GMO); Scientific Opinion on application (EFSAGMO-NL-2008-52) for the placing on the market of herbicide tolerant genetically modified soybean A5547-127 for food and feed uses, import and processing under Regulation (EC) No 1829/2003 from Bayer CropScience. The EFSA Journal (2011); 9(5):2147, 1-28 [27 pp.].

[http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific\\_output/files/main\\_documents/2147.pdf](http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific_output/files/main_documents/2147.pdf)

<sup>10</sup> Décision d'exécution 2012/81/UE de la Commission du 10 février 2012 autorisant la mise sur le marché de produits contenant du soja génétiquement modifié A5547-127 (ACS-GMØØ6-4), consistant en ce soja ou produits à partir de celui-ci, en application du règlement (CE) n° 1829/2003 du Parlement européen et du Conseil (JO L 40 du 14.2.2012, pp. 10-13).

## PARTIE II - INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

### II.1. Identification et caractérisation des dangers

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

Le soja génétiquement modifié FG72 x A5547-127, soumis à la présente saisine, est issu du croisement conventionnel entre les sojas FG72 et A5547-127. Différents fonds génétiques ont été utilisés pour la caractérisation de ce soja. Ils sont précisés dans chacun des paragraphes concernés.

#### II.1.2. Caractérisation moléculaire

##### II.1.2.1. Informations concernant la modification génétique

Le soja génétiquement modifié FG72 x A5547-127 est issu du croisement conventionnel des sojas FG72 et A5547-127. Aucun vecteur de transformation n'a été utilisé pour générer ce soja.

Les lignées FG72 et A5547-127 ont été développées par transformation de cals embryogènes (FG72) et d'apex (A5547-127) par bombardement de particules. Les ADN intégrés dans le soja FG72 x A5547-127 proviennent des lignées parentales et contiennent les cassettes d'expression des gènes *2mepsps*, *hppdPfw336* et *pat*. Ces gènes codent respectivement :

- la protéine 2mEPSPS (5-énolpyruvylshikimate-3-phosphate synthase), qui confère à la plante la tolérance au glyphosate,
- la protéine HPPD W336 (hydroxy-phényl-pyruvate-dioxygénase), qui confère à la plante la tolérance aux herbicides de type isoxaflutole (IFT),
- la protéine PAT (phosphinothricine acétyltransférase), qui confère à la plante la tolérance au glufosinate-ammonium.

##### II.1.2.2. Informations concernant la plante génétiquement modifiée

Les caractères agronomiques introduits dans le soja FG72 x A5547-127 sont la tolérance au glyphosate, aux herbicides de type isoxaflutole et au glufosinate-ammonium.

Les séquences effectivement insérées dans les lignées parentales ont été analysées précédemment. Une analyse par hybridation de type Southern blot a été réalisée sur l'ADN génomique :

- du soja FG72 x A5547-217,
- du parent FG72,
- du parent A5547-127,
- de sojas non génétiquement modifiés, utilisés comme témoins négatifs.

Les résultats confirment la présence des insertions des sojas FG72 et A5547-127 dans l'hybride FG72 x A5547-127 et montrent une organisation identique à celle de ces sojas. La translocation observée dans le parent FG72 est donc vraisemblablement présente dans l'hybride, ce qui place une séquence codant une cystéine protéase putative dans un nouvel environnement contenant un promoteur. L'expression éventuelle de cette cystéine protéase devrait être vérifiée.

Seules les analyses bioinformatiques des séquences (inserts et jonctions) des sojas parentaux ont été actualisées en utilisant les bases de données de 2013. Pour chaque parent, l'ADN inséré dans le génome ne génère pas de nouveau cadre ouvert de lecture présentant une certaine homologie avec une toxine, un allergène ou une protéine biologiquement active. Aucun gène ou ORF de soja ne semble avoir été interrompu par cette insertion. Cependant, aucune donnée de séquençage n'a été générée sur le soja FG72 x A5547-127, ce qui n'est pas conforme aux exigences du Règlement d'exécution (UE) n° 503/2013<sup>1</sup>.

La stabilité génétique des séquences insérées et la stabilité phénotypique du soja FG72 x A5547-127 a été vérifiée sur plusieurs générations et croisements, par des analyses de type Southern blot ainsi que par l'étude de la ségrégation des caractères d'intérêt agronomique, réalisées sur ce soja ainsi que sur les sojas FG72 et A5547-127. Chacun des caractères de tolérance aux herbicides se comporte comme un caractère unique et dominant qui s'hérite de façon mendélienne.

Les teneurs des protéines PAT, HPPD W336 et 2mEPSPS ont été mesurées par des tests ELISA dans les graines du soja FG72 x A5547-127 traité ou non avec les herbicides auxquels il est tolérant. Les résultats montrent qu'elles sont proches de celles mesurées dans les sojas parentaux.

#### II.1.2.4. Conclusions de la caractérisation moléculaire

La caractérisation moléculaire du soja génétiquement modifié FG72 x A5547-217 doit être complétée par le séquençage de l'insert et des régions flanquantes et par l'analyse de l'expression éventuelle de la cystéine protéase putative.

### II.1.3. Evaluation comparative

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

Le soja FG72 x A5547-127 utilisé pour cette analyse était placé dans le fonds génétique MST24 ou MST39 selon les sites d'expérimentation (groupes de maturité différents). Le soja témoin non génétiquement modifiée était MST24 sur les sites où l'événement FG72 x A5547-127 se trouvait dans ce fonds génétique et MST39 sur les sites où il était placé dans ce fonds génétique. Le soja FG72 x A5547-127 a également été comparé à 6 variétés commerciales conventionnelles de soja.

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

Le soja FG72 x A5547-127 et le témoin (MST24 ou MST39) ont été cultivés sur 9 sites aux Etats-Unis en 2012, de même que les variétés commerciales (3 variétés par site). Le soja génétiquement modifié a été cultivé sur chaque site avec 2 modalités : traité ou non traité avec du glyphosate, du glufosinate-ammonium et de l'isoxaflutole (respectivement T et NT). Chaque modalité (variété témoin, variétés commerciales et variété génétiquement modifiée T et NT) a été répétée quatre fois sur chaque site selon un plan d'expérience en blocs randomisés.

Les caractéristiques de ce plan d'expérience respectent les recommandations de l'EFSA (2011).

Les caractéristiques agronomiques, phénotypiques et de composition sont comparées à l'aide d'analyses de variance (ANOVA) réalisées en regroupant les résultats de tous les sites expérimentaux. Le soja FG72 x A5547-127 (T et NT) est comparé à la variété témoin par des tests de différence et aux variétés commerciales par des tests d'équivalence. L'ANOVA est réalisée avec un modèle linéaire mixte incluant :

- un effet fixe "génotype" (indiquant s'il s'agit du soja FG72 x A5547-127 (T ou NT), de la variété témoin ou des variétés commerciales),
- des effets aléatoires : "site", "bloc dans le site" et "variété commerciale".

L'erreur de type 1 retenue par le pétitionnaire est de 10 % pour les tests de différence et de 5 % pour les tests d'équivalence. Le modèle statistique utilisé, qui inclut un effet fixe "génotype" et un effet aléatoire "variété commerciale", correspond à celui proposé par l'EFSA (2011).

Les résultats des tests statistiques sont interprétés selon l'approche décrite par l'EFSA (2010)<sup>11</sup>, en classant les variables en 4 catégories selon les résultats du test d'équivalence et 7 types après

<sup>11</sup> Statistical considerations for the safety evaluation of GMOs, The EFSA Journal 2010; 8(1):1250.

combinaison avec les résultats des tests de différence.

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

Les composés analysés correspondent à ceux du document consensus de l'OCDE (2012)<sup>12</sup>, à l'exception des phospholipides. Le pétitionnaire n'explique pas pourquoi ces composés n'ont pas été étudiés, mais les analyses réalisées sont recevables.

#### II.1.3.4. Analyse comparative de la composition

L'analyse de composition porte uniquement sur la graine crue. Aucune donnée n'est fournie sur le fourrage, ni sur les produits dérivés du soja FG72 x A5547-127.

Les mesures de 60 composés parmi les 68 analysés sont utilisables pour les analyses statistiques. L'analyse combinée de l'ensemble des sites d'expérimentation de 2012 montre que la composition des graines du soja FG72 x A5547-127, T et NT, est équivalente à celle des variétés commerciales (catégorie I ou II). Des différences significatives (type 2 ou 4) sont observées entre le soja FG72 x A5547-127 et le témoin (MST24 ou MST39). Toutefois, ces différences sont faibles et les valeurs moyennes mesurées sur le soja FG72 x A5547-127 sont dans tous les cas comprises dans la plage de variation des valeurs mesurées sur les variétés commerciales. Ces différences entre le soja FG72 x A5547-127 et le soja témoin ne sont donc pas évocatrices d'un risque pour une utilisation en alimentation animale et humaine de ce soja.

#### II.1.3.5. Analyse comparative des caractéristiques agronomiques et phénotypiques

Les caractéristiques agronomiques et phénotypiques ont été évaluées sur 21 paramètres. Le soja FG72 x A5547-127, T ou NT, apparaît équivalent aux variétés commerciales sur le plan agronomique et phénotypique, à l'exception de la tolérance aux herbicides glyphosate, glufosinate-ammonium et isoxaflutole.

#### II.1.3.6. Effets de la transformation

Le pétitionnaire affirme que les produits issus du soja FG72 x A5547-127 ne devraient pas être différents de ceux issus de sojas conventionnels, mais il ne présente pas d'analyse des produits transformés.

#### II.1.3.7. Conclusions de l'évaluation comparative

L'analyse de composition réalisée sur les graines crues, ainsi que la caractérisation agronomique et phénotypique du soja FG72 x A5547-127, traité ou non avec les herbicides glyphosate, glufosinate-ammonium et isoxaflutole, montrent que ce soja est équivalent aux variétés conventionnelles. Aucune analyse n'a été réalisée sur le fourrage ni sur les produits issus du soja FG72 x A5547-127.

### **II.1.4. Toxicologie**

#### II.1.4.1. Analyse des protéines nouvellement exprimées

Le pétitionnaire renvoie aux évaluations antérieures des trois protéines (2mEPSPS, HPPD W336 et PAT) et à leurs conclusions favorables. Chacune de ces protéines a fait l'objet d'un test de toxicité aiguë sur des rongeurs par administration unique lors des demandes d'autorisation de mise sur le marché des deux lignées parentales. Aucun effet toxique n'a été observé aux doses testées (2000 mg/kg de poids corporel pour les protéines 2mEPSPS et HPPD W336 et 10 mg/kg de poids corporel pour la protéine PAT). Par ailleurs, la protéine HPPD W336 a fait l'objet d'une étude de toxicité orale (gavage) sur 28 jours chez la souris. Les résultats ne montrent pas d'effet

<sup>12</sup> OECD. Revised Consensus Document on Compositional Considerations for New Varieties of soybean [Glycine max (L.) Merr.]: Key Food and Feed Nutrients, Antinutrients, Toxicants and Allergens. Series on the Safety of Novel Foods and Feeds No. 25. Organization of Economic Cooperation and Development (OECD), Paris (France), 2012.

délétère à la dose de 1000 mg/kg/j. Enfin, la protéine PAT a fait l'objet d'une étude *via* l'aliment, par administration répétée pendant 14 jours consécutifs sur 2 groupes de rats aux doses journalières de 0,71 et 7,6 g/kg de poids corporel chez le mâle et de 0,7 et 7,96 g/kg de poids corporel chez la femelle. Aucun effet lié au traitement ayant une signification toxicologique n'a été observé par rapport au groupe d'animaux soumis à un régime dont la teneur en protéine est équivalente.

Par ailleurs, l'analyse bioinformatique actualisée des séquences des protéines 2mEPS, HPPD W336 et PAT ne met pas en évidence d'homologie avec des toxines ou des allergènes connus.

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

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

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

Aucune analyse n'a été réalisée sur des denrées alimentaires ou des aliments pour animaux dérivés du soja FG72 x A5547-127.

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

Aucune étude de toxicité sub-chronique de 90 jours sur rongeur n'est fournie, ce qui est acceptable pour les hybrides dont les parents ont fait l'objet de telles études, dès lors que celles-ci ne mettent pas en évidence d'effet délétère sur la santé.

#### II.1.4.5. Conclusions de l'évaluation toxicologique

Les précédentes évaluations avaient permis de conclure que l'ingestion de graines de soja portant l'événement de transformation FG72 était sans effet toxique chez le rat exposé pendant 90 jours *via* l'alimentation. En revanche, dans son avis du 15 octobre 2008<sup>8</sup>, l'Afssa conclut qu'en l'absence d'une étude de toxicité sub-chronique de 90 jours chez le rat nourri avec un produit dérivé de soja A5547-127, traité et non traité par le glufosinate-ammonium, elle ne peut se prononcer sur la sécurité sanitaire des sojas portant l'événement de transformation A5547-127. La situation est inchangée et les réserves émises lors de l'examen du soja A5547-127 demeurent. Enfin, l'argumentaire présenté par le pétitionnaire au sujet des interactions potentielles entre les produits de l'expression des gènes introduits dans le soja FG72 x A5547-127 suit les recommandations de l'EFSA.

### II.1.5. Allergénicité

Le pétitionnaire rappelle en préambule que l'évaluation de l'allergénicité des deux sojas parentaux, FG72 et A5547-127, a été réalisée et que l'EFSA considère que ces sojas présentent une allergénicité comparable à celle des variétés de soja non génétiquement modifiées utilisées comme comparateurs<sup>7 et 9</sup>.

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

Le pétitionnaire suit les recommandations de la Commission du Codex Alimentarius (2009)<sup>13</sup>, qui sont proches de celles du guide EFSA (2011), et fonde l'évaluation de l'allergénicité des trois protéines (2mEPS, HPPD W336 et PAT) exprimées dans le soja FG72 x A5547-127 sur quatre critères :

- 1) absence d'allergénicité connue des organismes sources (maïs, *Pseudomonas fluorescens* et

<sup>13</sup> Codex Alimentarius Commission (CAC), 2009. Codex principles and guidelines on foods derived from biotechnology, Codex Alimentarius Commission, 85 p.

*Streptomyces viridochromogenes* pour 2mEPSPS, HPPD W336 et PAT, respectivement).

2) absence d'homologies de séquence entre les trois protéines, 2mEPSPS, HPPD W336 et PAT, et des allergènes connus lorsque la recherche est effectuée avec l'algorithme FASTA et des fenêtres glissantes de 80 et 8 résidus.

3) faible résistance des trois protéines à la protéolyse digestive.

4) faible teneur en protéines 2mEPSPS, HPPD W336 et PAT des graines du soja FG72 x A5547-127.

Les analyses bioinformatiques ne montrent aucune homologie entre les trois protéines, 2mEPSPS, HPPD W336 et PAT, et les adjuvants classiques comme les toxines bactériennes. La faible teneur de ces protéines dans le soja FG72 x A5547-127, leur sensibilité aux protéases digestives et leur faible résistance vis-à-vis des procédés de traitement des produits à base de soja sont *a priori* incompatibles avec un éventuel effet adjuvant significatif dans le cadre d'un apport alimentaire modéré en soja génétiquement modifié. L'huile, qui ne contient pratiquement aucune trace de protéines, ne constitue pas une source d'exposition aux protéines 2mEPSPS, HPPD W336 et PAT.

L'ensemble de ces résultats suggère que le potentiel allergénique des protéines 2mEPSPS, HPPD W336 et PAT exprimées dans le soja FG72 x A5547-127 est extrêmement faible.

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

Le soja est inscrit dans la liste des allergènes à étiquetage obligatoire (directive 2003/89/CE<sup>14</sup>). Les allergies alimentaires au soja (allergènes cachés) et produits dérivés (lait de soja, tofu, etc.) sont assez fréquentes mais rarement graves. De nombreux allergènes ont été identifiés dans les graines de soja et certains d'entre eux sont des allergènes majeurs (allergènes dont les IgE correspondantes sont présentes chez plus de la moitié des patients allergiques au soja).

Dans ce cas de figure, où la plante (soja) est elle-même un allergène reconnu, l'EFSA recommande de procéder à une analyse de l'allergénicité de la plante génétiquement modifiée et de son comparateur à l'aide de sérums de patients allergiques. L'objectif est de détecter une éventuelle modification de l'allergénicité induite par l'introduction du ou des transgène(s) dans la plante génétiquement modifiée (augmentation de la synthèse de certains allergènes par exemple).

Ces analyses ont été réalisées en 2013 par le pétitionnaire sur le soja FG72 x A5547-127, son comparateur (MST39) et 3 variétés commerciales non génétiquement modifiées. L'analyse des extraits protéiques de graines a été réalisée par électrophorèse 2D suivie d'une quantification, par analyse d'image après coloration des gels, de 37 spots correspondant à des allergènes du soja. Les résultats montrent que :

- tous les spots sont observés dans le soja FG72 x A5547-127 et dans son comparateur.
- parmi les 37 allergènes étudiés, 11 montrent des différences significatives entre le soja FG72 x A5547-127 et son comparateur. Pour 5 de ces 11 allergènes, les variations observées s'inscrivent dans l'étendue de celles des 3 variétés commerciales analysées. Pour les 6 autres, les variations sont supérieures à celles observées dans les 3 variétés commerciales, mais elles entrent dans la fourchette des variations observées quand on analyse un plus grand nombre de variétés commerciales non génétiquement modifiées.

Le pétitionnaire considère donc, à juste titre, que les quelques variations de teneur en allergènes observées dans le soja FG72 x A5547-127 n'ont pas de signification biologique.

<sup>14</sup> Directive 2003/89/CE du Parlement européen et du Conseil du 10 novembre 2003 modifiant la directive 2000/13/CE en ce qui concerne l'indication des ingrédients présents dans les denrées alimentaires (JO L 308 du 25.11.2003, p. 15-18).

L'ensemble de ces résultats indiquent que l'introduction des gènes *2mepsps*, *hppdPfw336* et *pat* dans le génome du soja FG72 x A5547-127 ne modifie pas sensiblement l'allergénicité de ses graines par rapport à l'allergénicité naturelle des graines de soja.

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

Sur la base des données et des commentaires fournis par le pétitionnaire :

- le potentiel allergénique des protéines 2mEPSPS, HPPD W336 et PAT exprimées dans le soja FG72 x A5547-127 peut être considéré comme négligeable,
- ces protéines n'ont apparemment pas de propriétés adjuvantes,
- l'allergénicité du soja FG72 x A5547-127 reste comparable à celle d'un soja conventionnel.

#### II.1.6. Evaluation nutritionnelle

Le pétitionnaire n'a pas réalisé d'évaluation nutritionnelle, estimant avoir démontré l'équivalence de composition entre le soja FG72 x A5547-127 et les variétés de soja conventionnelles.

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

L'évaluation de l'exposition humaine et animale a été conduite sur les bases suivantes :

- utilisations indifférenciées du soja FG72 x A5547-127 et de soja non génétiquement modifié pour la production d'aliments destinés à l'homme et l'animal,
- large spectre d'usages du soja dans la filière alimentaire, dominé par la production d'huile et de protéines (2 % des protéines destinées à la consommation humaine, 98 % pour la production de farines animales),
- utilisation des teneurs des trois protéines, 2mEPSPS, HPPD W336 et PAT, dans les graines du soja FG72 x A5547-127 mesurées dans un essai mené aux USA sur 3 sites (2mEPSPS : 259 µg/g de matière sèche ; HPPD W336 : 0,728 µg/g de matière sèche ; PAT : 19,7 µg/g de matière sèche).

#### 1) Exposition alimentaire humaine aiguë et chronique :

Les calculs ont été effectués au moyen du modèle PRIMo (Pesticide Residue Intake Model)<sup>15</sup> de l'EFSA, qui rassemble les données nationales de consommation des matières premières agricoles. Dans le scénario du "pire des cas" (supposant une utilisation exclusive du soja FG72 x A5547-127 et l'absence de dégradation des protéines 2mEPSPS, HPPD W336 et PAT lors de la transformation des denrées), l'exposition aiguë et chronique à ces protéines est considérée comme relativement faible. L'exposition chronique maximale est observée pour les adultes au Portugal et pour les enfants aux Pays Bas.

#### 2) Exposition alimentaire animale :

Les calculs ont été effectués au moyen du manuel du JMPR (2009)<sup>16</sup>, qui liste la proportion maximale des matières premières agricoles incorporées dans les aliments destinés à l'animal et ne retient que l'emploi des grains et des farines (les plus utilisés et employés pour toutes les espèces). Dans le scénario du "pire des cas" (supposant une utilisation exclusive du soja FG72 x A5547-127 et un niveau identique de protéines dans les graines et les tourteaux grillés) et en se référant aux teneurs moyennes des trois protéines dans les grains, au poids moyen des animaux et à leur consommation journalière, la consommation maximale est estimée pour le bétail en Turquie (pour un taux d'incorporation de 45 % de farine de soja dans le régime), soit 8325 µg/kg de poids corporel/j de protéine 2mEPSPS, 23,4 µg/kg de poids corporel/j de protéine HPPD W336 et 633 µg/kg de poids corporel/j de protéine PAT, ce qui peut être considéré comme faible.

<sup>15</sup> Disponible en suivant ce lien : <http://www.efsa.europa.eu/en/mrls/mrlteam.htm>

<sup>16</sup> [http://www.fao.org/fileadmin/templates/agphome/documents/Pests\\_Pesticides/JMPR/FAO\\_manual2nded\\_Oct07.pdf](http://www.fao.org/fileadmin/templates/agphome/documents/Pests_Pesticides/JMPR/FAO_manual2nded_Oct07.pdf)

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

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

### Conclusions du Groupe de travail « Biotechnologie »

La caractérisation moléculaire du soja génétiquement modifié FG72 x A5547-217 doit être complétée par le séquençage de l'insert et des régions flanquantes et par l'analyse de l'expression éventuelle de la cystéine-protéase putative.

L'expression des protéines 2mEPSPS, HPPD W336 et PAT dans ce soja ne modifie apparemment pas l'allergénicité de ses graines par rapport à l'allergénicité naturelle des graines de soja. Sur la base des éléments présentés dans le dossier, le potentiel allergénique des produits dérivés du soja FG72 x A5547-127 paraît extrêmement faible.

La caractérisation phénotypique et agronomique et l'analyse de composition des graines du soja FG72 x A5547-127 montrent que ce soja est équivalent aux variétés conventionnelles. En conséquence et en conformité avec les recommandations de l'EFSA, l'évaluation nutritionnelle de ce soja n'a pas été réalisée.

L'argumentaire présenté par le pétitionnaire au sujet des interactions potentielles entre les produits de l'expression des gènes introduits dans le soja FG72 x A5547-127 suit les recommandations de l'EFSA. L'évaluation de la sécurité des protéines 2mEPSPS, HPPD W336 et PAT exprimées dans le soja FG72 x A5547-127 ne met pas en évidence d'éléments permettant de conclure que ces protéines ont un effet toxique sur la santé humaine et animale. En revanche, en l'absence d'une étude de toxicité sub-chronique de 90 jours réalisée avec le soja FG72 x A5547-127 ou avec le soja A5547-127, le GT « Biotechnologie » ne peut statuer sur les risques liés à l'utilisation de cet OGM dans l'alimentation humaine et animale.

## 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 Groupe de travail « Biotechnologie ». Sur la base du dossier initial disponible dans les délais prévus, l'Agence émet un avis défavorable à la demande d'autorisation de mise sur le marché, au titre du règlement (CE) n° 1829/2003, du soja génétiquement modifié FG72 x A5547-127. Par ailleurs, l'Anses précise qu'elle regrette que l'analyse comparative de la composition n'ait pas été réalisée sur le fourrage, alors qu'une telle analyse est très fréquemment présentée dans les dossiers, dans la mesure où le fourrage peut être utilisé en alimentation animale.

**Le directeur général**

Marc Mortureux

### MOTS-CLES

OGM, soja FG72 x A5547-127, tolérance aux herbicides de type isoxaflutole, HPPD W336, tolérance au glyphosate, 2mEPSPS, tolérance au glufosinate-ammonium, PAT