

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 13 juillet 2017

AVIS

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

relatif à une demande de renouvellement de l'autorisation de mise sur le marché, au titre du Règlement (CE) n° 1829/2003, de la betterave génétiquement modifiée H7-1 développée pour être tolérante au glyphosate, pour l'utilisation en alimentation humaine et animale de cet OGM (dossier n° EFSA-GMO-RX-006)

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 25 avril 2017 par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) d'une demande d'avis relatif à une demande de renouvellement de l'autorisation de mise sur le marché, au titre du Règlement (CE) n° 1829/2003, de la betterave génétiquement modifiée H7-1 développée pour être tolérante au glyphosate, pour l'utilisation en alimentation humaine et animale de cet OGM (dossier n° EFSA-GMO-RX-006).

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

Ce dossier n'est pas une demande d'autorisation initiale mais une demande de renouvellement d'une autorisation de mise sur le marché délivrée au titre du Règlement (CE) n° 1829/2003. Conformément à ce Règlement, 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 ces dossiers. C'est dans ce cadre que la DGCCRF a sollicité l'avis de l'Anses.

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X50-110 « 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 le 18 mai et le 14 juin 2017, sur la base du rapport initial d'un rapporteur et d'une expertise réalisée

en interne à l'Anses, à la Direction de l'évaluation des risques, au sein de l'Unité d'évaluation des risques liés aux aliments. Elle a été conduite en se fondant sur les lignes directrices du Panel GMO de l'EFSA (2006a, 2011) 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 publiées sur le site internet de l'Anses (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.

1. Commentaires généraux

L'Afssa¹ a évalué deux demandes d'autorisation de mise sur le marché de la betterave H7-1 au titre du Règlement (CE) n° 1829/2003. La première demande (dossier n° EFSA-GMO-UK-2004-08) était limitée aux produits dérivés de la betterave destinés à l'alimentation animale et humaine (saisine 2005-SA-0226). Dans son avis du 8 septembre 2005 (Afssa, 2005), l'Agence concluait :

"L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments considérant que :

- *le génome de la betterave H7-1 contient une copie unique et intacte du gène *ctp2::cp4 epsps*, à l'exclusion de toute autre séquence du plasmide vecteur ;*
- *la protéine CP4 EPSPS n'est plus détectable (< 0,004 mg/kg) dans le sucre ;*
- *les différences observées dans l'analyse de composition de la betterave H7-1 ne remettent pas en cause l'équivalence de composition de la betterave H7-1 à la betterave non génétiquement modifiée ;*
- *les résultats de l'étude de toxicité subchronique de 90 jours chez le rat ne traduisent pas l'existence d'un risque pour la santé dans la mesure où les différences observées, qui concernent un seul sexe et pour lesquelles il n'y a pas de relation effet-dose, sont dans les limites de variations observées chez les animaux nourris avec les variétés de référence et les données historiques de cette souche de rat ;*
- *les résultats de digestibilité obtenus chez le mouton montrent une équivalence nutritionnelle de la betterave H7-1 à celle des variétés de référence ;*

estime que la consommation humaine et animale de betterave H7-1 et ses produits dérivés, notamment le sucre, ne présente pas de risques nutritionnels."

L'avis du Panel GMO de l'EFSA sur ce dossier date de décembre 2006 (EFSA GMO Panel, 2006b) et la Commission Européenne a autorisé en octobre 2007 la mise sur le marché des denrées alimentaires et des aliments pour animaux produits à partir de la betterave H7-1 (décision de la Commission du 24 octobre 2007, 2007/692/CE, JO L 283 du 27.10.2007, pp. 69-71).

La deuxième demande (dossier n° EFSA-GMO-DE-2008-63) était une demande d'extension de l'autorisation à la culture, ainsi qu'à la betterave H7-1 en tant que telle pour l'importation et la transformation en Europe (saisine 2009-SA-0251). Dans son avis du 25 janvier 2010 (Afssa, 2010), l'Afssa concluait :

"Lors de l'examen du précédent dossier relatif à une demande de mise sur le marché des produits dérivés de la betterave pour l'alimentation humaine et animale, l'Agence française de sécurité

¹ 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).

sanitaire des aliments avait estimé que la consommation par l'homme et l'animal des produits dérivés de la betterave H7-1, notamment de sucre, ne présentait pas de risques nutritionnels.

Le présent dossier correspond à une demande d'autorisation à la culture et à une extension des applications dans le domaine industriel et alimentaire.

Au vu des exigences actuelles pour ce type de demande, ce dossier aurait dû être complété notamment par :

- une analyse complète et réactualisée du site d'insertion et des régions bordant l'insertion ;*
- une nouvelle étude visant à déterminer la teneur en protéines CP4 EPSPS dans les tissus de la betterave.*

Par conséquent en l'absence de ces compléments, l'Afssa ne peut se prononcer sur la sécurité sanitaire de la betterave sucrière H7-1 en tant que telle ou sur d'autres produits (feuilles, racines) que ceux issus de la transformation."

Ce dossier a par la suite été retiré par le pétitionnaire. La présente demande de renouvellement correspond donc à la décision d'autorisation de la Commission du 24 octobre 2007 (2007/692/CE).

2. Données requises

2.1 Copie de l'autorisation de mise sur le marché de la denrée alimentaire ou de l'aliment pour animaux génétiquement modifié(e)

La copie de la décision de la Commission du 24 octobre 2007 (2007/692/CE, JO L 283 du 27.10.2007, pp. 69-71) figure dans le dossier.

2.2 Rapports sur les résultats de la surveillance de la denrée alimentaire ou de l'aliment pour animaux génétiquement modifié(e) consécutive à sa mise sur le marché

La Décision 2007/692/CE ne prévoit pas de conditions ou restrictions spécifiques dans le cadre de la mise sur le marché de la betterave H7-1, ni de conditions ou restrictions spécifiques liées à son utilisation et à sa manutention. En particulier, elle ne fixe pas d'exigences de surveillance consécutive à la mise sur le marché telles que prévues à l'article 6, paragraphe 5, point e) et à l'article 18, paragraphe 5, point e) du Règlement (CE) n° 1829/2003.

2.3 Informations nouvelles

2.3.1 Recherche systématique et évaluation de la littérature

Le pétitionnaire a procédé à une analyse de la littérature sur la période 2007-2017, dont il détaille les modalités dans un rapport. A partir des bases "ScienceTM Core Collection" et "CABI CAB Abstracts databases", plusieurs milliers de références ont été identifiées. Les publications ont été sélectionnées en tenant compte de leur(s) objectif(s), c'est-à-dire l'évaluation des effets potentiels sur la santé humaine et animale des denrées alimentaires et aliments pour animaux issus de la betterave H7-1, ainsi que le champ de cette demande de renouvellement. Cette sélection (223 et 292 références selon la base utilisée) a été réalisée par 3 experts (1 interne et 2 externes) qui, selon le pétitionnaire, disposent d'une solide connaissance en matière d'évaluation du risque des OGM. Les publications retenues ont été examinées par ces experts, qui concluent qu'aucun article pertinent pour l'évaluation des effets potentiels de la betterave H7-1 sur la santé humaine et animale n'a été identifié.

Le GT « Biotechnologie » estime que l'analyse menée par le pétitionnaire est correctement décrite. Il regrette que le pétitionnaire n'ait pas mieux organisé les publications retenues, par thème par exemple. Par ailleurs, en l'absence de lignes directrices de l'EFSA concernant l'évaluation d'une revue systématique de la littérature, le GT « Biotechnologie » ne se prononce pas sur la méthode

utilisée par le pétitionnaire. Au vu des références présentées dans le dossier, il n'a pas identifié de faits susceptibles d'évoquer un risque pour la santé humaine et animale. Il relève que l'une de ces références mentionne que le sucre issu de betterave génétiquement modifiée représentait 46 % de la consommation totale de sucre en 2013 aux USA, où le taux d'adoption de cette technologie est proche de 100 % depuis 2010.

2.3.2 Analyses bioinformatiques actualisées

Les séquences utilisées sont les mêmes que celles précédemment fournies dans les dossiers n° EFSA-GMO-UK-2004-08 et EFSA-GMO-DE-2008-63, soit des séquences de 789 bp et 806 pb pour les régions flanquantes en 5' et en 3' de l'insert, respectivement. Des valeurs de cut-off de $1e-6$ et $1e-8$ ont été utilisées pour les analyses BLASTn et BLASTx, respectivement.

Les résultats des analyses BLASTn réalisées avec la séquence flanquante en 5' de l'insert sur la base d'EST de GenBank montrent des alignements avec 3 séquences d'ARNm provenant d'une banque d'ADNc de "feuilles de betterave infectées par *Cercospora beticola*". Pour les deux premières, trois segments présentent une e-value $< 2e-55$ et 98 à 99 % d'identité avec la séquence utilisée pour la recherche et pourraient correspondre à 3 exons d'un gène de betterave. La troisième séquence d'ARNm qui matche présente un alignement unique avec un autre clone de la banque d'ADNc. Aucune annotation fonctionnelle n'est disponible pour ces 3 séquences. Les alignements suggèrent que le gène est probablement orienté avec son extrémité 3' adjacente à l'insert.

Le meilleur alignement incluant une annotation fonctionnelle putative présente une correspondance partielle avec une séquence "PU1_plate43_L19 PU1 *Prunus persica* cDNA sequence with similarity to a MATE efflux family protein [*Arabidopsis thaliana*] contains InterPro-domain IPR002528: Multi antimicrobial extrusion protein MatE".

Les résultats des analyses BLASTx sur la base de séquences peptidiques non redondante de GenBank montrent que la séquence flanquante en 5' de l'insert présente des identités avec une séquence prédite comme étant une protéine d'efflux de la famille MATE de *Beta vulgaris*. Les 3 séquences qui matchent représentent 3 exons putatifs d'une séquence de betterave orientée avec son extrémité 3' adjacente à l'insert. Concernant la séquence flanquante en 3' de l'insert, les résultats des analyses BLASTx montrent des correspondances avec de nombreuses séquences, dont la plupart sont des protéines prédites non caractérisées. Plusieurs des séquences présentant une correspondance partielle avec la séquence flanquante en 3' de l'insert contiennent des rétrotransposons putatifs ou des domaines "reverse-transcriptase". L'une de ces séquences est annotée comme étant une "Transposon Ty3-G Gag-Pol polyprotein", ce qui correspond à un rétrotransposon de la sous-classe Ty3-gypsy.

En conclusion, les analyses bioinformatiques réalisées en 2016 confirment les résultats des analyses antérieures concernant la probable interruption d'un gène codant une protéine d'efflux de la famille MATE et la possible présence d'un rétrotransposon de la sous-classe Ty3-gypsy en 3' de l'insert. Par ailleurs, elles ne mettent pas en évidence de cadre ouvert de lecture (ORF) putatif, sur l'ADN-T et au niveau des jonctions entre l'ADN-T et l'ADN de la plante en 5' et en 3' de l'insert, présentant des homologies de séquence avec des gènes codant une toxine ou un allergène connu. Il en est de même pour la séquence de la protéine CP4 EPSPS.

2.3.3 Documents additionnels ou études complémentaires menées par ou pour le compte du pétitionnaire

Le pétitionnaire fournit 3 nouvelles études, qui correspondent à des essais au champ menés en 2008 sur 8 sites en Europe. Ces 3 études renvoient au plan de production REG 08-079, qui n'est

pas fourni dans le dossier. Il est nécessaire que le pétitionnaire le fournisse, afin que toutes les informations concernant le dispositif expérimental et le prélèvement des échantillons soient disponibles.

L'une des 3 études correspond à une analyse de la composition des feuilles et de la pulpe de betterave. D'après les informations contenues dans le dossier, le dispositif expérimental comprend la betterave H7-1, traitée et non traitée avec du glyphosate, un témoin de fonds génétique similaire à celui de la betterave H7-1 et 21 variétés commerciales de référence (4 variétés par site). Afin que cette étude soit pleinement exploitable, il est nécessaire que le pétitionnaire précise si le témoin utilisé est une lignée isogénique de la betterave H7-1 et qu'il analyse les résultats de cet essai conformément aux recommandations du Panel GMO de l'EFSA (2010 et 2011).

Le pétitionnaire fournit également 2 nouvelles études destinées à mesurer la teneur en protéine CP4 EPSPS dans les feuilles, la pulpe et le pollen de la betterave H7-1 à différents stades de développement de la plante. Sur la base des résultats présentés dans ces études, la teneur en protéine CP4 EPSPS est comprise entre 230 ± 140 et 400 ± 190 µg/g de matière fraîche dans les feuilles et entre 140 ± 49 et 190 ± 55 µg/g de matière fraîche dans les racines. Elle est de 170 ± 38 µg/g de matière fraîche dans la pulpe de betterave et de $20 \pm 6,2$ µg/g de matière fraîche dans le pollen. Ces teneurs sont du même ordre de grandeur que celles obtenues pour les feuilles dans l'étude présentée dans le dossier n° EFSA-GMO-UK-2004-08 (Afssa, 2005) et elles semblent confirmer les résultats obtenus en 1999 dans cette étude pour la pulpe de betterave. Toutefois, de même que précédemment, il est nécessaire que le pétitionnaire complète son dossier en fournissant toutes les informations relatives au dispositif expérimental et au prélèvement des échantillons.

3. Conclusions de l'évaluation

L'ensemble des données présentées dans le dossier ne sont pas évocatrices de risques liés à l'utilisation de produits dérivés de la betterave H7-1 en alimentation humaine et animale. Toutefois, afin que les résultats des 3 nouvelles études soient pleinement exploitables, le pétitionnaire devra compléter son dossier en fournissant le plan de production REG 08-079 et en analysant les résultats de la nouvelle analyse de composition conformément aux recommandations du Panel GMO de l'EFSA (2010 et 2011).

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail endosse les conclusions du GT « Biotechnologie » et émet un avis défavorable à la demande de renouvellement de l'autorisation de mise sur le marché des denrées alimentaires et des aliments pour animaux produits à partir de la betterave génétiquement modifiée H7-1 au titre du Règlement (CE) n° 1829/2003. Cet avis défavorable est fondé sur le fait qu'en l'absence du plan de production REG 08-079 dans le dossier fourni par le pétitionnaire, il n'est pas possible d'expertiser les résultats des nouveaux essais au champ.

Dr Roger GENET

MOTS-CLES

OGM, betterave H7-1, tolérance au glyphosate, CP4 EPSPS

GMO, H7-1 sugar beet, glyphosate tolerance, CP4 EPSPS

BIBLIOGRAPHIE

- Afssa. 2005. Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments du 8 septembre 2005 relatif à un dossier d'autorisation de mise sur le marché de betteraves à sucre Roundup Ready H7-1, pour l'importation et l'utilisation en alimentation humaine et animale, au titre du règlement (CE) n° 1829/2003.
- Afssa. 2010. Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments du 25 janvier 2010 relatif à un dossier d'autorisation de mise sur le marché de la betterave génétiquement modifiée H7-1, tolérante au glyphosate, pour la culture, l'importation et la transformation ainsi que l'utilisation en alimentation humaine et animale de cet OGM, au titre du règlement (CE) n° 1829/2003.
- EFSA GMO Panel. 2006a. "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. 2006b. "Opinion of the Scientific Panel on Genetically Modified Organisms on an application (reference EFSA-GMO-UK-2004-08) for the placing on the market of products produced from glyphosate-tolerant genetically modified sugar beet H7-1, for food and feed uses, under Regulation (EC) No1829/2003 from KWS SAAT and Monsanto." *The EFSA Journal* 431: 1-18.
- EFSA GMO Panel. 2010. "Statistical considerations for the safety evaluation of GMOs." *EFSA Journal* 8 (2): 1250, 59 pp.
- EFSA GMO Panel. 2011. "Guidance for risk assessment of food and feed from genetically modified plants." *EFSA Journal* 9 (5): 2150, 37 pp.
- NF X50-110:2003 Qualité en expertise - Prescriptions générales de compétence pour une expertise. AFNOR (indice de classement X 50-110).
- 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.