

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 7 novembre 2023

## **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, du soja génétiquement modifié MON94313 développé pour être tolérant à des substances herbicides (glufosinate-ammonium, dicamba, 2,4-D et mésotrione), pour l'importation, la transformation et l'utilisation en alimentation humaine et animale de cet OGM (Dossier n°EFSA-GMO-NL-2022-176)**

---

*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 7 décembre 2022 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, du soja génétiquement modifié MON94313 développé pour être tolérant à des substances herbicides (glufosinate-ammonium, dicamba, 2,4-D et mésotrione), pour l'importation, la transformation et l'utilisation en alimentation humaine et animale de cet OGM (dossier n°EFSA-GMO-NL-2022-176) ».

## 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 – *European Food Safety Authority* (EFSA) – est chargée de procéder à l'évaluation des dossiers concernant les denrées alimentaires et les aliments pour animaux génétiquement modifiés et de rendre un avis à la Commission européenne. L'EFSA permet cependant aux Etats membres de faire connaître leurs observations sur les dossiers initiaux. Dans ce cadre, la DGCCRF a sollicité l'Anses pour participer à cette consultation par l'EFSA dans un délai de 90 jours et pour émettre un avis sur ce dossier initial, vis-à-vis des exigences de la réglementation applicable sur ce dossier.

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

## 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 réalisée par le Groupe de Travail (GT) « Biotechnologie », réuni les 18 et 19 janvier, 15 février et 6 juin 2023 sur la base de rapports initiaux rédigés par huit rapporteurs du GT « Biotechnologie ». Elle a été conduite en se basant sur les documents guides de l'EFSA et du panel GMO de l'EFSA ainsi que sur les éléments complémentaires jugés nécessaires par les experts du GT « Biotechnologie ».

Les commentaires à transmettre à l'EFSA ont été validés par le GT en séance du 15 février 2023 et transmis à la Direction générale de l'alimentation (DGAI)<sup>1</sup> le 24 février 2023 afin d'alimenter la réponse des États-membres à la phase de consultation par l'EFSA.

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 : <https://dpi.sante.gouv.fr/>.

## 3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU GT

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

### A. Informations générales

Le soja est une légumineuse essentiellement cultivée dans les régions chaudes à semi-tropicales. En 2021, les dix premiers pays producteurs de soja étaient le Brésil, les USA, l'Argentine, la Chine, l'Inde, le Paraguay, le Canada, la Russie, l'Ukraine et la Bolivie qui représentaient environ 97 % de la production mondiale. La production mondiale était de 371,7 millions de tonnes sur une surface cultivée de 129,5 millions d'hectares (FAOStat<sup>2</sup>). En 2019, 74 % du soja cultivé était génétiquement modifié (selon le rapport de l'ISAAA<sup>3</sup> de 2019).

<sup>1</sup> Depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2023, la gestion des demandes d'autorisation d'OGM déposées au titre du règlement (CE) n°1829/2003 relève de la DGAI et non plus de la DGCCRF, en raison du transfert des missions ayant trait à la sécurité sanitaire des aliments.

<sup>2</sup> <http://www.fao.org/faostat/en/#home>

<sup>3</sup> International service for the acquisition of agri-biotech applications

La graine de soja renferme environ 40 % de protéines et 20 % d'huile (en pourcentage de matière sèche). Les produits destinés à l'alimentation animale sont la graine après traitement à la chaleur, l'huile ou le tourteau délipidé et 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). Le soja est également utilisé pour la production de compléments alimentaires pour l'Homme (isoflavones, tocophérols). Cependant, la graine de soja contient des substances antinutritionnelles [facteurs antitrypsiques, lectines, acide phytique, carbohydrates de bas poids moléculaire (stachyose et raffinose)] et des protéines identifiées comme allergènes.

Le soja MON94313 est issu d'une variété de l'espèce *Glycine max* qui a été génétiquement modifiée afin d'introduire dans son génome les cassettes d'expression portant les gènes *dmo*, *pat*, *ft\_t.1* et *TDO* codant respectivement :

- une dicamba mono-oxygénase (protéine DMO). Elle confère à la plante la tolérance au dicamba en catalysant sa déméthylation en acide 3,6-dichlorosalicylique (DCSA, non phytotoxique) et en formaldéhyde.
- une phosphinothricine N-acétyltransférase (protéine PAT). Elle confère à la plante la tolérance au glufosinate-ammonium en l'acétylant en N-acétyl L-glufosinate (NAG). Le NAG est non phytotoxique.
- une 2,4-D dioxygénase (protéine FT\_T.1). Il s'agit d'une R-2,4 dichlorophenoxypropionate dioxygénase modifiée. Elle confère à la plante une tolérance au 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D) en catalysant une réaction de dioxygénation en présence d'alpha-cétoglutarate et d'oxygène qui dégrade le 2,4-D en 2,4-dichlorophénol (2,4-DCP), non phytotoxique, et en acide glyoxylique. Du succinate et du CO<sub>2</sub> sont également produits par cette réaction d'oxygénation.
- une triketone dioxygénase (protéine TDO). Elle confère à la plante une tolérance à la mésotrione par une double-oxydation séquentielle de cette dernière en produisant alors de l'hydroxy-mésotrione lors de la première oxydation, puis de l'oxy-mésotrione lors de la seconde oxydation, couplée à une perte d'H<sub>2</sub>O. Cette réaction nécessite la présence d'oxygène et d'alpha-cétoglutarate. Du succinate et du CO<sub>2</sub> sont également produits lors de ces réactions.

Ce dossier correspond à une première demande d'autorisation de mise sur le marché pour l'importation, la transformation et l'alimentation humaine et animale du soja MON94313. Il ne concerne pas sa mise en culture.

Pour rappel, tous les aliments destinés à la consommation humaine ou animale dans l'Union européenne (UE) sont, entre autres, soumis à une limite maximale pour les résidus (LMR) de produits phytopharmaceutiques afin de protéger la santé humaine et animale (Règlement (CE) n°396/2005).

## **B. Informations scientifiques**

### **B.1. Identification et caractérisation des dangers**

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

En 2022, dans l'Union européenne, le soja était essentiellement cultivé en Italie, Serbie, France, Roumanie et Autriche (Eurostat, 2022).

La culture du soja dans l'hémisphère nord se fait à partir du printemps ; son cycle dure entre 100 et 160 jours. Une température du sol supérieure à 10 °C permet la germination des graines de soja, qui se développe rapidement sous des températures comprises entre 25 et 35 °C. Un stress hydrique et/ou thermique peut provoquer des pertes de rendement.

Le pétitionnaire présente les caractéristiques de survie du soja et de ses graines dans l'environnement. En s'appuyant sur une seule référence (North Dakota State University, 2020), il indique que les graines de soja sont sensibles au froid et ne peuvent pas survivre en champ d'une saison à l'autre. Il indique que si des repousses avaient lieu, elles seraient très probablement détruites par le gel durant l'automne ou l'hiver suivant. Le GT « Biotechnologie » remarque que cette référence concerne uniquement la sensibilité au froid des plantes et ne concerne pas la tolérance au froid des graines.

Le GT « Biotechnologie » indique qu'une étude menée au Canada, dans l'état du Manitoba (climat continental à hivers froids) rapporte la présence de repousses de soja au printemps dans des parcelles cultivées. Ces repousses seraient issues des graines contenues dans les gousses qui restent attachées à la base des plantes ou tombent au sol après la récolte (Barteaux et Lamb, 2022).

**La bibliographie à l'appui de la survie du soja, présentée par le pétitionnaire, concerne les plantes et non les graines. Considérant l'étude de Barteaux et Lamb (2022), le GT « Biotechnologie » demande que le pétitionnaire prenne en compte la résistance des graines au froid, en hiver dans des conditions climatiques tempérées et continentales, comme une étape clé pour l'établissement et la propagation de plantes férales de soja génétiquement modifié (GM) sur le continent européen.**

Les caractéristiques relatives à la dispersion des graines et du pollen du soja, à la pollinisation et au risque de flux de gènes de plante à plante sont précisées dans le chapitre relatif à l'évaluation des risques pour l'environnement (section B.5.3.1.) de cet avis.

La transformation génétique a été réalisée sur la variété de soja *Glycine max* non transgénique A3555.

## **B.1.2. Caractérisation moléculaire**

### **B.1.2.1. Informations concernant la modification génétique**

La transformation génétique a été effectuée à l'aide d'une méthode médiée par *Agrobacterium tumefaciens* précédemment développée par le pétitionnaire (Ye et al. 2008).

Des méristèmes de soja ont été prélevés et co-cultivés avec la souche AB30 d'*Agrobacterium tumefaciens*, portant le vecteur binaire PV-GMHT529103.

Ce vecteur PV-GMHT529103 utilisé pour la transformation contient deux ADN-T (I et II). L'ADN-T I porte les cassettes d'expression des gènes *dmo*, *pat*, *ft\_t.1* et *TDO* alors que l'ADN-T II porte les marqueurs de sélection *aadA* (sélection sur la résistance à la spectinomycine ou à la streptomycine) et *spIA* (sélection sur une auxotrophie).

Après cette co-culture, les explants ont été transférés sur milieux sélectifs contenant de la spectinomycine (sélection des cellules transformées) et de la carbenicilline, du céfotaxime et du timentin (inhibition de la prolifération des *A. tumefaciens* résiduelles).

Les plants régénérés R0 d'intérêt ont été sélectionnés sur la base de différents critères et transférés en terre pour une caractérisation approfondie. Les plantes R1 issues d'autopollinisation des R0 contenant l'ADN-T II (qui porte les gènes de sélection) ont été rejetées. Les plantes R1 homozygotes pour l'ADN-T I ont été sélectionnées et leur descendance R2 a été soumise à une caractérisation moléculaire et phénotypique approfondie.

La cassette d'expression du gène *dmo* contient une séquence codante (optimisée pour son expression dans le soja) de la dicamba mono-oxygénase (DMO) de la bactérie *Stenotrophomonas maltophilia*. La protéine DMO synthétisée confère la tolérance au dicamba. Cette séquence codante est placée sous le contrôle :

- de la séquence promotrice du gène de la polyubiquitine *ubq3* d'*Arabidopsis thaliana*,
- de la séquence de ciblage correspondant au peptide de transit de la protéine APG6 d'*Arabidopsis thaliana* permettant l'adressage de la protéine DMO dans le chloroplaste,
- et de la région 3' terminale non codante du gène de la protéine Sali3-2 de *Medicago truncatula*.

La cassette d'expression du gène *pat* contient une séquence codante (optimisée pour son expression dans le soja) de la phosphinothricine N-acétyltransférase (PAT) de la bactérie *Streptomyces viridochromogenes*. La protéine PAT synthétisée confère la tolérance au glufosinate-ammonium. Cette séquence codante est placée sous le contrôle :

- de la séquence promotrice et 5' non codante nommée GSP579 développée à partir de multiples séquences de promoteurs et de séquences 5' non codantes d'*Arabidopsis thaliana*,
- d'une séquence intronique développée à partir de plusieurs séquences introniques d'*Arabidopsis thaliana*,
- et de la région 3' terminale non codante du gène putatif *Hsp20* de *Medicago truncatula*.

La cassette d'expression du gène *ft\_t.1* contient une séquence codante modifiée de la R-2,4 dichlorophenoxypropionate dioxygénase (FT\_T.1) de la bactérie *Sphingobium herbicidovorans*. La protéine FT\_T.1 synthétisée confère la tolérance au 2,4-D. Cette séquence codante est placée sous le contrôle :

- de la séquence promotrice et intronique du gène de la polyubiquitine *ubq10* d'*Arabidopsis thaliana*,
- et de la région 3' terminale d'un gène de *Medicago truncatula*.

La cassette d'expression du gène *tdo* contient une séquence codante (optimisée pour son expression dans le soja) de la triketone dioxygénase (TDO) de riz (*Oryza sativa*). La protéine TDO synthétisée confère la tolérance à la mésotrione. Cette séquence codante est placée sous le contrôle :

- d'une séquence promotrice et 5' non codante développée à partir de multiples séquences de promoteurs et de séquences 5' non codantes d'*Arabidopsis thaliana*,
- d'une séquence intronique, développée à partir de plusieurs séquences introniques d'*Arabidopsis thaliana*,

- et d'une région 3' terminale non codante développée à partir de multiples séquences 3' de *Zea mays*.

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

Le locus d'insertion, les régions flanquantes et les séquences insérées présentes dans le soja MON94313 ont été caractérisées par séquençage d'amplicons (produits de PCR).

La méthode de séquençage utilisée pour déterminer la stabilité ou l'intégrité génétique était le séquençage du génome entier (WGS). La profondeur de couverture (le nombre moyen de fois où chaque base du génome est séquencée indépendamment) était d'au moins 75× pour chaque génération évaluée.

L'analyse des résultats obtenus montre une insertion unique de l'ADN-T I (contenant les cassettes d'expression des gènes *dmo*, *pat*, *ft\_t.1* et *tdo*) et l'absence de séquences plasmidiques et de l'ADN-T II dans le génome du soja MON94313.

Les séquences des régions flanquantes en 5' et en 3' de l'insert (respectivement 1000 pb et 999 pb) pour le soja MON94313 ont été comparées avec le génome du soja témoin isogénique non transgénique A3555. Ces comparaisons de séquences mettent en évidence une délétion de 40 pb du génome de soja au site d'insertion de l'ADN-T I dans le soja MON94313. Cette délétion est consécutive à l'intégration de l'ADN-T d'intérêt.

Les séquences des régions flanquantes en 5' et en 3' de l'insert ont également été comparées avec le génome du soja de référence Williams 82 présent dans la base de données « GenBank soybean reference genome (GMA\_2021) ». Ces comparaisons de séquences permettent de localiser l'insertion unique de l'ADN-T I dans le chromosome 13 du génome de soja et indiquent qu'aucun gène endogène n'a été interrompu au niveau du site d'insertion de l'ADN-T I dans le soja MON94313.

Les analyses bioinformatiques des cadres ouverts de lecture (ORF) potentiels au niveau des jonctions ou au niveau de l'insert ne mettent en évidence aucune identité biologiquement significative totale, globale ou locale avec des protéines toxiques ou allergéniques connues (AD\_2021 ; TOX\_2021).

Les teneurs en protéines DMO, PAT, FT\_T.1 et TDO dans divers tissus (fleurs, fourrage et graines) prélevés à différents stades de développement de la plante (génération R5 pour le fourrage et les fleurs, R6 pour les graines) ont été mesurées à l'aide de tests de type ELISA simple (pour TDO) ou multiplexés (pour DMO, PAT et FT\_T.1). Les plantes de soja MON94313 ont été cultivées sur 5 sites aux Etats-Unis, avec ou sans traitement par les quatre préparations herbicides (dicamba, glufosinate-ammonium, 2,4-D et mésotrione). Les concentrations des protéines DMO, PAT, FT\_T.1 et TDO sont quantifiables dans tous les tissus analysés du soja MON94313 (traité ou non). Les concentrations moyennes les plus élevées de ces protéines sont mesurées dans les fleurs pour FT\_T.1 : 19 µg/g de matière sèche, PAT : 17 µg/g de matière sèche et TDO : 12 µg/g de matière sèche), et dans le fourrage pour DMO (130 µg/g de matière sèche).

Les concentrations ont été mesurées dans les graines et le fourrage, à l'origine des produits consommés en alimentation humaine et animale, issus du soja MON94313 traité et non traité par les préparations herbicides d'intérêt (Tableau 1). Ces résultats ne mettent pas en évidence

un effet des traitements herbicides d'intérêt sur le niveau d'expression des quatre protéines DMO, PAT, FT\_T.1 et TDO.

**Tableau 1 :** Moyennes, écarts-types et gammes des teneurs en protéines exogènes mesurées dans les graines et le fourrage de soja MON94313, traité ou non traité par les quatre préparations herbicides à base de dicamba, glufosinate-ammonium, 2,4D et mésotrione. Ces teneurs sont ajustées en considérant : pour la protéine DMO, une efficacité d'extraction de 86,4 % pour le fourrage et de 95,8 % pour les graines ; pour la protéine FT\_T.1, une efficacité d'extraction de 90,9 % pour le fourrage et de 96,4 % pour les graines ; pour la protéine PAT, une efficacité d'extraction de 70,2 % pour le fourrage et de 87,5 % pour les graines ; pour la protéine TDO, une efficacité d'extraction de 86 % pour le fourrage et de 90,4 % pour les graines. Valeurs exprimées en µg/g de matière sèche (n=20).

	Graines		Fourrage	
Protéine exogène	Soja MON94313 traité	Soja MON94313 non traité	Soja MON94313 traité	Soja MON94313 non traité
<b>[DMO] moyenne</b>	40	38	150	130
<b>(écart-type)</b>	(1,2)	(1,3)	(7,4)	(4,5)
<b>gamme</b>	32-49	27-47	100-230	100-170
<b>[FT_T.1] moyenne</b>	6,1	5,7	11	10
<b>(écart-type)</b>	(0,16)	(0,14)	(0,48)	(0,28)
<b>gamme</b>	4,7-7,2	4,2-7,0	7,5-15	7,9-13
<b>[PAT] moyenne</b>	3,8	3,5	12	11
<b>(écart-type)</b>	(0,14)	(0,082)	(0,74)	(0,70)
<b>gamme</b>	2,6-4,6	2,5-4,2	6,7-18	5,3-19
<b>[TDO] moyenne</b>	5,0	4,8	12	11
<b>(écart-type)</b>	(0,36)	(0,36)	(0,58)	(0,60)
<b>gamme</b>	2,8-8,1	2,2-7,8	8,8-17	4,3-14

L'analyse de la stabilité génétique de l'insert par analyses bioinformatiques des données de NGS sur 5 générations (R3 à R7) montre que l'insertion est stable. De même, l'analyse de ségrégation génotypique de l'insert réalisée par PCR en temps réel, sur 3 générations (F2, F3 et F4) permet de conclure que l'insertion est unique et à hérédité mendélienne.

La stabilité phénotypique basée sur la tolérance aux quatre substances herbicides d'intérêt a également été démontrée sur 3 générations (F2, F3 et F4).

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

**Sur la base des éléments présentés par le pétitionnaire, le GT « Biotechnologie » considère que la caractérisation moléculaire du soja MON94313 ne soulève pas de question particulière dans le cadre de cette demande d'autorisation de mise sur le marché.**

### B.1.3. Evaluation comparative

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

Le soja MON94313 est comparé à son équivalent isogénique non transgénique A3555. Au total, quinze variétés commerciales conventionnelles non transgéniques ont été utilisées comme témoins dans les essais au champ réalisés en 2020.

Les lots de graines de soja MON94313 et du témoin isogénique utilisés pour les essais ont été produits à Hawaï, dans des conditions environnementales similaires.

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

Le soja MON94313, la variété témoin isogénique non transgénique A3555 et les variétés commerciales (4 variétés par site) ont été cultivées sur 8 sites en 2020, aux Etats-Unis.

Ces sites expérimentaux sont indiqués par le pétitionnaire comme représentatifs de la production de soja aux Etats-Unis. Chaque modalité (variété témoin, variétés commerciales et variété génétiquement modifiée) a été répétée quatre fois sur chaque site selon un plan d'expérience en blocs randomisés. Pour la variété génétiquement modifiée MON94313, deux modalités sont réalisées : soit les plantes reçoivent des traitements avec les quatre préparations à base des substances herbicides glufosinate-ammonium, dicamba, 2,4-D et mésotrione, soit elles ne reçoivent pas de traitement avec ces préparations (comme pour les variétés témoin non GM). Les caractéristiques de ce plan d'expérience respectent les recommandations du Panel GMO de l'EFSA (2011a).

Des échantillons de graines et de fourrage ont été récoltés sur les 8 sites d'essais. Les analyses phénotypiques et agronomiques et les analyses de composition ont été réalisées sur tous les sites.

Les caractéristiques agronomiques, phénotypiques et de composition ont fait l'objet d'une analyse statistique. Le soja MON94313 (traité ou non avec les substances herbicides d'intérêt) est comparé à la variété témoin isogénique par des tests de différences et aux variétés commerciales de référence par des tests d'équivalences. L'erreur de type 1 retenue par le pétitionnaire est de 10 % pour les tests de différences et de 5 % pour les tests d'équivalences.

Le modèle statistique utilisé est un modèle linéaire à effets mixtes incluant :

- un effet fixe « génotype », distinguant le soja MON94313 traité ou non avec les 4 herbicides, la variété témoin isogénique non transgénique ou les variétés commerciales de référence.
- des effets aléatoires : « sites », « bloc dans le site » et « variété commerciale ».

Un modèle est également utilisé pour étudier l'interaction génotype/site.

Les résultats des tests statistiques sont interprétés selon l'approche décrite par le Panel GMO de l'EFSA (2010) en classant les variables en quatre catégories selon les résultats des tests d'équivalence et sept types après combinaison avec les résultats des tests de différence.

L'ensemble des modèles et méthodes est décrit dans les annexes. Les données brutes sous format électronique et les programmes de calcul sont fournis.



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

L'analyse de la composition a été réalisée sur les graines et le fourrage. Les composés analysés dont les allergènes correspondent à ceux du document consensus de l'OCDE (2012). Le GT « Biotechnologie » estime que cette analyse est complète.

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

Cinquante-neuf paramètres ont été mesurés pour la graine et sept pour le fourrage. Sur l'ensemble de ces 66 paramètres, 9 n'étaient pas utilisables pour l'analyse statistique car plus de 50 % des données obtenues pour chacun de ces paramètres étaient inférieures à leur limite de quantification.

Sur la base de ces résultats, l'analyse combinée de l'ensemble des 8 sites d'expérimentation montre une équivalence de 56 composés sur 57 évalués, entre les graines et le fourrage du soja MON94313 non traité ou traité avec les 4 préparations herbicides (dicamba, 2,4-D, glufosinate-ammonium et mésotrione) et les graines et le fourrage des variétés commerciales de référence de soja.

Seule l'équivalence de la composition en méthionine n'a pas pu être affirmée par le pétitionnaire, en raison de l'absence de variation naturelle observable dans les variétés commerciales conventionnelles de référence. Toutefois, le GT « Biotechnologie » observe que les teneurs moyennes en méthionine dans les graines de soja MON94313 traité (0,64 % de masse sèche) ou non traité avec les 4 préparations herbicides (0,62 % de masse sèche) sont dans les intervalles de variation obtenus avec les variétés de référence et la variété isogénique non transgénique A3555. Il considère que ces différences de composition de la graine sont faibles et n'ont pas de signification biologique.

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

Les caractéristiques agronomiques et phénotypiques ont été évaluées sur 10 paramètres.

Le soja MON94313 traité ou non traité avec les préparations herbicides d'intérêt (1<sup>er</sup> traitement avec des préparations herbicides à base de mésotrione et de glufosinate-ammonium sur des plants au stade BBCH 12-13 suivi d'un 2<sup>nd</sup> traitement avec des préparations herbicides à base de dicamba et de 2,4-D sur des plants au stade BBCH 15-17) apparaît équivalent aux variétés commerciales de référence sur le plan agronomique et phénotypique et n'est pas différent de son témoin isogénique non-transgénique.

Les dommages associés à différents stress biotiques et abiotiques ont également été évalués, selon leur occurrence sur les différents sites, de façon qualitative (4 classes) et à 4 stades de croissance des plantes. Sont considérés 10 stress abiotiques liés aux conditions pédoclimatiques ; et comme sources de stress biotiques, les dommages causés par 16 maladies différentes et par 15 catégories d'insectes ravageurs sur le soja MON94313 non traité par les 4 préparations herbicides d'intérêt comparé à son témoin isogénique non-transgénique et aux variétés commerciales. Le soja MON94313 non traité par les 4 préparations herbicides d'intérêt apparaît équivalent en termes de résistance aux stress biotiques et abiotiques par rapport aux variétés commerciales de référence et n'est pas différent de son témoin isogénique non-transgénique.

**L'application de préparations herbicides étant un facteur de stress additionnel pour les plantes (notamment la phytotoxicité), le GT « Biotechnologie » demande que le pétitionnaire évalue également les dommages associés aux stress biotiques et abiotiques sur le soja MON94313 dans des conditions de traitement aux doses recommandées pour ces préparations herbicides à base de dicamba, 2,4-D, glufosinate-ammonium et mésotrione, tel que recommandé par l'Efsa (Efsa, 2015).**

Un essai complémentaire d'évaluation de la germination des graines du soja MON94313 a été mené, sous deux conditions différentes de température : 25 °C pendant 8 jours ou 10 °C pendant 7 jours, suivis de 25 °C pendant 7 jours. Dans chacune de ces conditions, cet essai montre une augmentation de la capacité de germination du soja MON94313 par rapport à son témoin isogénique, mais qui reste équivalente à celle des variétés commerciales de référence.

#### B.1.3.6. Effets de la transformation

Le pétitionnaire affirme que les produits issus du soja MON94313 ne devraient pas être différents de ceux issus de soja conventionnels et ne présente aucune analyse des produits transformés.

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

**Sur la base des éléments présentés dans le dossier, à l'exception de la tolérance au dicamba, 2,4-D, glufosinate-ammonium et mésotrione, le soja MON94313 apparaît équivalent pour la composition de ses graines et de son fourrage et sur le plan agronomique et phénotypique, aux variétés commerciales de référence utilisées dans les essais au champ réalisés par le pétitionnaire. Toutefois, l'évaluation des dommages associés aux stress biotiques et abiotiques sur le soja MON94313 dans des conditions réelles de culture, c'est-à-dire avec un traitement aux préparations herbicides à base de dicamba, 2,4-D, glufosinate-ammonium et mésotrione, est nécessaire pour conclure sur l'équivalence du soja MON94313 en termes de résistance aux stress biotiques et abiotiques par rapport aux variétés commerciales de référence.**

### B.1.4. Toxicologie

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

Le soja MON94313 exprime les quatre protéines exogènes DMO, PAT, FT\_T.1 et TDO (cf chapitre B.1.2.2.). Ces protéines ne présentent pas d'identité de séquences globale ou locale avec des protéines toxiques avérées et répertoriées dans des bases de données actualisées (2021).

Elles sont rapidement dégradées en conditions de protéolyse digestive simulées *in vitro*.

Les données relatives à la sécurité toxicologique des organismes sources et à la thermosensibilité des quatre protéines exogènes exprimées par le soja MON94313, ainsi que l'analyse faite par le GT « Biotechnologie » sont détaillées dans la section sur l'allergénicité (chapitre B.1.5).

Les teneurs en protéines DMO, PAT, FT\_T.1 et TDO dans les graines et le fourrage issus du soja MON94313 traité ou non avec les herbicides d'intérêt et l'analyse faite par le GT « Biotechnologie » figurent au chapitre B.1.2.2, dans la section sur la caractérisation moléculaire de la plante génétiquement modifiée.

La protéine **DMO** exprimée dans le soja MON94313 est semblable à d'autres protéines DMO exprimées par des plantes génétiquement modifiées ayant fait l'objet d'une évaluation dans le cadre de demandes d'autorisation de mise sur le marché, sauf au niveau de sa séquence N terminale (Wang et al., 2016). Selon le pétitionnaire, la variabilité des séquences N terminales serait sans conséquence car en dehors des sites catalytiques de cette enzyme. Une étude comparative complémentaire a été conduite par le pétitionnaire afin d'évaluer la similarité structurelle et fonctionnelle de la protéine DMO exprimée dans le soja MON94313 par rapport à la protéine DMO exprimée dans le maïs MON87429. L'évaluation toxicologique antérieure de l'Anses relative à cette protéine n'a pas mis en évidence de toxicité potentielle vis-à-vis de la santé humaine et animale (Anses, 2020). Ces protéines diffèrent de 2 acides aminés au niveau de leur séquence N terminale. L'étude comparative menée par le pétitionnaire a permis de démontrer l'équivalence structurelle et fonctionnelle des deux protéines.

La protéine **PAT** présente dans le soja MON94313 est semblable à d'autres protéines PAT exprimées par des plantes génétiquement modifiées ayant fait l'objet d'une évaluation dans le cadre de demandes d'autorisation de mise sur le marché. Le pétitionnaire renvoie aux évaluations réalisées par l'EFSA sur ces plantes et cite la référence Hérouet et al. (2005) pour documenter la sécurité de la protéine PAT.

La protéine **FT\_T.1** exprimée dans le soja MON94313 est semblable à la protéine FT\_T, exprimée par le maïs MON87429 ayant fait l'objet d'une évaluation dans le cadre de sa demande d'autorisation de mise sur le marché, sauf au niveau des 3 substitutions suivantes : Y105F, A112T et Q246K, et d'une délétion en N-terminal pour la protéine FT\_T.1. L'absence d'étude de toxicité orale à dose répétée pendant 28 jours chez le rongeur dans le dossier initial du pétitionnaire pour le maïs MON87429 n'avait pas permis au GT « Biotechnologie » de conclure quant à la sécurité de la protéine FT\_T (Anses, 2020). Cette étude a cependant été apportée *a posteriori* par le pétitionnaire, en donnée complémentaire à la demande de l'EFSA, et a permis au GMO Panel de l'EFSA de conclure sur la sécurité sanitaire pour l'Homme et l'animal de la protéine FT\_T (EFSA, 2022).

Le pétitionnaire présente également une étude de toxicité orale à dose répétée pendant 28 jours, avec la protéine FT\_T.1, chez la souris CD-1, selon la ligne directrice OCDE 407 (2008).

Cinq groupes de 20 souris mâles et 20 souris femelles, ont reçu par gavage :

- 0 mg/kg de poids corporel (p.c.) /jour de FT\_T.1 (groupe véhicule),
- 10 mg/kg p.c./jour de FT\_T.1,
- 100 mg/kg p.c./jour de FT\_T.1,
- 1000 mg/kg p.c./jour de FT\_T.1,
- 1000 mg/kg p.c./jour de BSA (Bovine serum albumine)

Cette étude menée en 2022 a conduit à la mortalité pendant l'étude, de quatre souris (deux mâles et deux femelles) issues de différents groupes :

- Un mâle issu du groupe où la protéine FT\_T.1 a été administrée à 1000 mg/kg p.c./jour : le pétitionnaire incrimine un reflux par gavage en raison des atteintes respiratoires observées.
- Une femelle issue du groupe où la protéine FT\_T.1 a été administrée à 10 mg/kg p.c./jour : le pétitionnaire incrimine une mort « accidentelle ».
- Une femelle et un mâle issus du groupe où la BSA a été administrée à 1000 mg/kg p.c./jour : le pétitionnaire n'apporte pas d'explication quant à la cause de leurs morts.

**Le GT « Biotechnologie » considère que les argumentaires fournis par le pétitionnaire pour justifier la cause de ces mortalités ne sont pas suffisants, et questionnent quant à la conformité de l'expérimentation animale aux Bonnes Pratiques de Laboratoire, lors de l'étude. En conséquence, le GT « Biotechnologie » conclut à la non-recevabilité de cette étude de toxicité orale à dose répétée pendant 28 jours.**

La protéine **TDO** n'a jamais été utilisée dans la transformation de plantes génétiquement modifiées. Il s'agit d'une forme homologue de la protéine HIS1, exprimée dans le riz (*Oryza sativa*), plante cultivée et retrouvée depuis longtemps dans l'alimentation humaine ou animale. Les séquences des protéines TDO et HIS1 sont identiques à l'exception d'un acide aminé en N-terminal (M en position 1) qui est clivé pendant le transfert de la protéine TDO dans le cytosol des cellules du soja MON94313.

Le pétitionnaire présente une étude de toxicité orale à dose répétée pendant 28 jours, avec la protéine TDO (triketone dioxygénase), chez la souris CD-1, selon la ligne directrice OCDE 407 (2008). L'expression de la protéine TDO confère au soja MON94313, la tolérance au mésotrione.

Cinq groupes de 20 souris mâles et 20 souris femelles, ont reçu par gavage :

- 0 mg/kg p.c./jour de TDO (groupe véhicule),
- 10 mg/kg p.c./jour de TDO,
- 100 mg/kg p.c./jour de TDO,
- 1000 mg/kg p.c./jour de TDO,
- 1000 mg/kg p.c./jour de BSA (*Bovine serum albumine*).

Cette étude menée en 2022 a conduit à la mortalité pendant l'étude, de quatre souris (deux mâles et deux femelles) dans le groupe où la protéine TDO a été administrée à 1000 mg/kg p.c./jour, dose maximale testée. Le pétitionnaire incrimine une administration accidentelle dans les poumons lors des gavages en raison des atteintes pulmonaires et respiratoires observées, sans toutefois apporter les preuves de l'imputabilité.

**Le GT « Biotechnologie » considère que l'argumentaire fourni par le pétitionnaire n'est pas suffisant, et questionne quant à la conformité de l'expérimentation animale aux Bonnes Pratiques de Laboratoire, lors de l'étude.**

**Considérant de plus que les cas de mortalité sont liés à l'administration de la dose la plus élevée de protéine TDO (1000 mg/kg p.c./jour), un effet toxique directement attribuable à la protéine ne peut être exclu. En conséquence, le GT « Biotechnologie » conclut que cette étude de toxicité orale à dose répétée pendant 28 jours sur les souris n'est pas recevable. Sur la base de cette étude, il ne peut donc pas se prononcer quant à la sécurité sanitaire pour l'Homme et l'animal de la consommation alimentaire de la protéine TDO.**

Le pétitionnaire indique que les activités et les cibles biologiques différentes des quatre protéines exogènes DMO, PAT, FT-T.1 et TDO ne conduisent pas à supposer un mécanisme d'interactions potentielles entre ces protéines pouvant aboutir à des effets néfastes chez l'Homme ou l'animal. Il ajoute que les quatre protéines n'ont pas d'effets synergiques ou antagonistes connus entre elles.

**Le GT « Biotechnologie » considère l'argumentaire sur l'absence d'interactions entre les protéines nouvellement exprimées, insuffisamment détaillé. Par exemple, une étude de toxicité orale à dose répétée pendant 28 jours sur les rongeurs avec le mélange des quatre protéines exogènes pourrait être réalisée.**

#### B.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. Le pétitionnaire estime avoir démontré que la composition du soja MON94313 est équivalente à celle de variétés de soja conventionnelles et qu'il n'y a donc pas lieu d'analyser d'autres constituants.

#### B.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 issus du soja MON94313.

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

Une étude de toxicité orale à dose répétée pendant 90 jours sur le rat a été menée en 2021-2022 selon un protocole s'appuyant sur la ligne directrice OCDE 408 (2018) et en conformité avec les Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL). Les données brutes sous format électronique et le programme de calcul sont fournis.

Trois groupes de 16 rats mâles et 16 rats femelles, souche Sprague-Dawley (CrI :CD) ont été nourris avec des régimes alimentaires contenant :

- 30 % de tourteaux toastés déshuilés issus de graines de soja de la variété génétiquement modifiée MON94313 ;
- 15 % de tourteaux toastés déshuilés issus de graines de soja de la variété génétiquement modifiée MON94313 et 15 % de tourteaux toastés déshuilés issus de graines de soja de la variété témoin isogénique non génétiquement modifié A3555 ;
- 30 % de tourteaux toastés déshuilés issus de graines de soja de la variété témoin isogénique non génétiquement modifié A3555.

Le soja MON94313 utilisé dans cette étude a été traité avec les 4 herbicides d'intérêt (glufosinate-ammonium, dicamba, 2,4-D et mésotrione). Les analyses réalisées sur les aliments distribués aux différents groupes d'animaux montrent qu'ils sont équivalents sur le plan nutritionnel et en termes de teneurs en contaminants. Les données individuelles de l'étude et les données historiques du centre investigateur sont présentées.

L'étude de toxicité orale à dose répétée pendant 90 jours conduite avec l'aliment complet chez le rat n'a pas permis de mettre en évidence d'effets toxiques imputables au traitement, dans les conditions de l'étude, ni de modifications macroscopiques ou histologiques imputables au traitement.

Cependant, le GT « Biotechnologie » ne peut pas se prononcer sur la sécurité du soja MON94313 sur la base de cette étude de toxicité subchronique en raison :

- du faible nombre de rats par groupe (16 rats par sexe) - l'Anses (Anses, 2011) préconisant un nombre de 20 mâles et 20 femelles par groupe ;
- d'un calcul de puissance non valide. Le calcul de puissance présenté par le pétitionnaire s'appuie sur seulement huit paramètres biologiques et les tailles d'effets cible ne sont pas jugées appropriées (par exemple 200 % pour le cholestérol, 100 % pour la phosphatase alcaline ou 50 % pour la créatinine). Pour information, l'US EPA

(2002) indique que de manière générale, les tailles d'effets doivent être comprises entre 10 et 25 %.

- de l'absence de fraction lipidique issue des graines de sojas testés dans les aliments distribués aux rats.

**Le GT « Biotechnologie » demande que le pétitionnaire présente un calcul de puissance approprié.**

**Le GT « Biotechnologie » conclut que l'étude de toxicité orale à dose répétée pendant 90 jours sur le rat n'est pas recevable et ne peut pas se prononcer quant à la sécurité sanitaire liée à la consommation alimentaire du soja MON94313.**

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

**L'évaluation des éléments présentés sur la sécurité des protéines DMO et PAT ne met pas en évidence d'informations conduisant à suspecter un effet toxique sur la santé humaine et animale.**

**Le GT « Biotechnologie » n'est pas en mesure de se prononcer sur la sécurité des protéines FT\_T.1 et TDO sur la base des études de toxicité orale à dose répétée pendant 28 jours chez le rongeur. Il conclut en effet que ces études ne sont pas recevables et s'interroge quant à la conformité de l'expérimentation animale aux Bonnes Pratiques de Laboratoire, lors de ces études.**

**Le GT « Biotechnologie » conclut que l'étude de toxicité orale à dose répétée pendant 90 jours n'est pas recevable et ne peut pas se prononcer quant à la sécurité sanitaire liée à la consommation du soja MON94313 pour l'alimentation humaine et animale.**

**Une étude de toxicité orale à dose répétée pendant 90 jours chez le rongeur selon les exigences du Règlement d'exécution (UE) n°503/2013 est nécessaire pour renseigner la sécurité sanitaire du soja MON94313. Elle doit mettre en œuvre deux doses d'incorporation de graines du soja MON94313 broyées et toastées, ou d'un aliment issu du soja MON94313 contenant une fraction lipidique équivalente à la composition des graines du soja.**

#### B.1.5. Allergénicité

##### B.1.5.1. Evaluation de l'allergénicité de la (des) protéine(s) nouvellement exprimée(s)

Le potentiel allergénique des quatre protéines nouvellement exprimées dans le soja MON94313 a été évalué selon les critères d'évaluation de l'allergénicité recommandés par l'EFSA (EFSA, 2017), à savoir :

- l'innocuité de la source des protéines exprimées dans la plante génétiquement modifiée (*Streptomyces viridochromogenes* pour PAT, *Stenotrophomonas maltophilia* pour DMO, *Sphingobium herbicidovorans* pour FT\_T.1 et *Oryza sativa* pour TDO),
- l'absence d'homologies de séquences entre les protéines PAT, DMO, FT\_T.1 et TDO avec des allergènes connus lorsque la recherche est effectuée avec l'algorithme FASTA et des fenêtres glissantes de 80 et de 8 résidus,

- la dégradation des protéines PAT, DMO, FT\_T.1 et TDO par la pepsine et la trypsine dans des tests de digestions gastrique et intestinale simulées *in vitro*,
- la faible teneur en protéines PAT, DMO, FT\_T.1 et TDO exprimées dans les graines de soja MON94313.

Le pétitionnaire estime que les protéines DMO, PAT, FT\_T.1 et TDO exprimées dans le soja MON94313 sont susceptibles d'être dénaturées et de perdre leur activité fonctionnelle à des températures élevées (> 55 °C). Ces températures sont largement dépassées lors des processus de transformation du soja, appliqués pour la désactivation des composants antinutritionnels.

Le GT « Biotechnologie » n'observe pas de variation significative de l'intensité de coloration des protéines PAT, FT\_T.1, DMO et TDO sur les résultats d'électrophorèse SDS-PAGE après 30 min de chauffage à des températures comprises entre 25 °C et 95 °C, par rapport aux résultats d'électrophorèse des protéines après 15 min de chauffage à des températures comprises entre 25 °C et 95 °C. Aucune variation significative n'est également observée entre les différentes variations de températures pour un chauffage de 15 ou 30 min des protéines PAT, FT\_T.1, DMO et TDO sur ces résultats d'électrophorèse.

**Le GT « Biotechnologie » ne peut pas se prononcer sur la résistance des protéines PAT, FT\_T.1, DMO et TDO à la dénaturation thermique, sur la base des résultats présentés par le pétitionnaire dans le dossier initial.**

L'analyse bioinformatique des ORFs potentiels au niveau des jonctions et de l'insert ne révèle pas d'ORF dont les protéines putatives correspondantes présentent un pourcentage d'identités de séquences globales (>35 % d'identités sur une fenêtre glissante de 80 acides aminés) ou locales (100 % d'identités sur une fenêtre glissante de 8 acides aminés) avec des séquences de toxines ou d'allergènes confirmées et répertoriées dans les bases de données (AD\_2021 ; TOX\_2021).

Aucune identité de séquence globale (>35 % d'identités sur une fenêtre glissante de 80 acides aminés) ou locale (100 % d'identités sur une fenêtre glissante de 8 acides aminés) n'est identifiée entre les protéines PAT, DMO, FT\_T.1 et TDO et des séquences de toxines ou d'allergènes confirmées et répertoriées dans les bases de données (AD\_2021 ; TOX\_2021).

La recherche de peptides immunotoxiques potentiels associés à la maladie cœliaque a été réalisée par le pétitionnaire en utilisant la banque COMPARE (2021). Cette recherche n'a donné aucun résultat positif pour les quatre protéines nouvellement exprimées dans le soja MON94313. Le pétitionnaire a suivi la stratégie de recherche préconisée par l'EFSA (EFSA, 2017) des identités de séquences avec des peptides immunotoxiques potentiels (9mer) que la protéolyse digestive des protéines PAT, DMO, FT\_T.1 et TDO pourrait libérer, qui demande de tenir compte :

- de la désamination de la glutamine en acide glutamique qui intervient dans les motifs immunotoxiques ;
- du caractère dégénéré des motifs immunotoxiques, en recherchant la présence du motif [QE][LQFSE]P[YFAVQ]
- de la présence de motifs plus courts tels que ELPY ou ESPV ;
- de la possibilité d'introduire trois mésappariements,

sans supprimer l'interaction des peptides immunotoxiques avec la corbeille du CMH-II des HLA-DQ2 et HLA-DQ8.

Lorsque ces conditions sont réunies, le GT « Biotechnologie » identifie que la protéine PAT présente des peptides putatifs dont deux possèdent le motif modifié ELPA (voisin du motif ELPY). Cependant, ces derniers présentent, pour l'un, un site de clivage par la trypsine, et pour l'autre, des substitutions d'acides aminés à certaines positions clés, ce qui n'est pas compatible avec une activité immunotoxique. De plus, l'analyse du docking moléculaire de ces deux peptides dans la corbeille des groupes HLA-DQ2 et HLA-DQ8 réalisée par le GT « Biotechnologie » montre que l'ancrage de ces motifs dans la corbeille n'est que partiel. Le risque de déclencher une réponse immunotoxique avec ces peptides est donc peu probable.

Le GT « Biotechnologie » n'identifie pas de motifs térapeptidiques pour les trois autres protéines nouvellement exprimées.

Le GT « Biotechnologie » considère que les quatre protéines nouvellement exprimées dans le soja MON94313 ne présentent pas d'identités fonctionnelles avec les peptides immunotoxiques responsables de la maladie cœliaque.

Les quatre protéines exprimées dans le soja MON94313, PAT, DMO, FT\_T.1 et TDO, satisfont globalement aux différents critères d'évaluation de l'allergénicité proposés par l'EFSA (EFSA, 2017) et le risque allergénique peut donc être considéré comme peu probable.

#### B.1.5.2. Evaluation de l'allergénicité de la plante génétiquement modifiée entière

Le soja est inscrit dans la liste des allergènes à étiquetage obligatoire (règlement (UE) n°1169/2011). De nombreux allergènes ont été identifiés dans les graines de soja et certains d'entre eux sont des allergènes majeurs (allergènes pour lesquels des IgE spécifiques sont présentes chez plus de la moitié des patients allergiques au soja).

Dans le cas où la plante est elle-même un allergène reconnu, le Règlement d'exécution (UE) n°503/2013 recommande de procéder à une analyse du répertoire des allergènes de la plante génétiquement modifiée avec celui de son comparateur isogénique. L'objectif est de détecter une éventuelle surexpression du ou des allergènes endogènes induite par l'introduction du ou des transgène(s) dans la plante génétiquement modifiée.

Le dosage des principaux allergènes présents dans les graines de soja a été inclus dans l'analyse comparative du soja MON94313 effectuée par le pétitionnaire : il s'agit des allergènes Gly m 1 (protéine hydrophobe de la graine HSP), Gly m 3 (profiline), Gly m 4 (protéine PR-10 Bet v 1-like), Gly m 5 (vicilline, 7S globuline), Gly m 6 (legumine, 11S globuline), Gly m 7 (protéine biotinylée spécifique de la graine, SSBP), Gly m 8 (albumine 2S), KTI (inhibiteur trypsique de Kunitz), Gly m Bd 28K et Gly m Bd 30K. L'analyse combinée des données issues des huit sites d'expérimentation montre que les teneurs de neuf allergènes des graines de soja MON94313, traité ou non traité avec les 4 préparations herbicides d'intérêt, sont équivalentes aux teneurs des allergènes présents dans les graines des variétés commerciales de soja.

Seule l'équivalence de la teneur en Gly m B 28K avec les teneurs des allergènes des graines des variétés commerciales n'a pas pu être affirmée par le pétitionnaire, en raison de l'absence de variation naturelle observable de la teneur de cet allergène dans les variétés commerciales conventionnelles de référence (variance nulle). Toutefois, le GT « Biotechnologie » observe que les teneurs moyennes en Gly m B 28K dans les graines de soja MON94313 traité (0,79 µg/g de masse fraîche) ou non traité avec les 4 préparations herbicides (0,83 µg/g de masse fraîche) sont dans les intervalles de variation obtenus avec les graines des variétés de



référence et de la variété isogénique non transgénique A3555. Le GT « Biotechnologie » considère que les différences de composition en Gly m B 28K des graines de soja MON94313 sont faibles et n'ont pas de signification biologique.

Le GT « Biotechnologie » conclut de ces résultats que l'introduction des transgènes dans le génome du soja ne modifie pas l'allergénicité intrinsèque des graines du soja.

#### B.1.5.3. Propriété d'adjuvant

Aucune information disponible ne laisse supposer que les quatre protéines nouvellement exprimées dans le soja MON94313 puissent développer des propriétés adjuvantes.

#### B.1.5.4. Conclusions de l'évaluation de l'allergénicité

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

- **la présomption du potentiel allergénique des protéines PAT, DMO, FT\_T.1 et TDO exprimées dans le soja MON94313 peut être considéré comme négligeable,**
- **la présomption du potentiel adjuvant de ces protéines peut être considérée comme négligeable,**
- **l'allergénicité des graines du soja MON94313 reste comparable à celle des graines d'un soja conventionnel.**

#### B.1.6. Evaluation nutritionnelle

Le pétitionnaire n'a pas réalisé d'évaluation nutritionnelle des denrées alimentaires et aliments pour animaux dérivés du soja MON94313, estimant avoir démontré l'équivalence de composition entre ce soja et les variétés de soja conventionnelles. Cette évaluation est traitée par le GT « Biotechnologie » en section B.1.3.7.

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

Le pétitionnaire présente des évaluations des expositions alimentaires au soja MON94313 pour l'humain et l'animal.

Les concentrations moyennes en protéines nouvellement exprimées proviennent des données de l'étude au champ conduite en 2020 pour caractériser le soja MON94313, après ajustement avec les pourcentages d'efficacité d'extraction pour chaque protéine (cf. B.1.2.2.).

L'estimation de la consommation journalière des protéines PAT, DMO, FT\_T.1 et TDO par l'animal est fondée sur les données de l'OCDE (2009) relatives à la consommation de soja par les animaux d'élevage, les teneurs moyennes et maximales en protéines dans les graines de soja MON94313 et un scénario du pire cas (tout le soja consommé est considéré comme étant du soja MON94313 et qu'il y a conservation des protéines PAT, DMO, FT\_T.1 et TDO lors de la fabrication des tourteaux). L'autorisation de culture en Europe n'étant pas demandée pour le soja MON94313, le pétitionnaire considère que le fourrage de soja ne sera pas consommé en Europe et en conséquence, il limite ses estimations à la consommation de tourteau de soja par les animaux.

Les protéines de la graine se retrouvant dans les tourteaux après séparation de l'huile, le pétitionnaire utilise un facteur de 1,28 basé sur le rendement d'extraction qu'il applique aux

teneurs en protéines exogènes ; le niveau de protéines exprimées dans le tourteau de soja est alors 1,28 fois plus élevé que dans les graines du soja. Les teneurs moyennes calculées en protéines DMO, PAT, FT\_T.1 et TDO dans le tourteau sont alors respectivement de 51,2 µg/g ; 4,9 µg/g ; 7,8 µg/g et 6,4 µg/g (masse sèche).

En utilisant les données de l'OCDE (2009) et ce scénario du pire cas, le pétitionnaire estime que les apports journaliers les plus élevés sont obtenus avec la protéine DMO chez les poulets, les porcs en finition et la vache en lactation et représentent 0,01 % de l'apport protéique total de ces animaux (en considérant un apport protéique total de 13,4 g de protéines / kg p.c./ jour pour les poulets ; de 4,0 g/ kg p.c./ jour pour les porcs en finition et de 5,7 g / kg p.c./jour pour les vaches en lactation).

**Le GT « Biotechnologie » demande l'actualisation des calculs de l'estimation de la consommation journalière en utilisant les données de l'OCDE (2013).**

L'étude de l'exposition alimentaire aiguë et chronique de l'Homme aux protéines PAT, DMO, FT\_T.1 et TDO via la consommation de denrées provenant de soja MON94313 est réalisée selon les recommandations de l'EFSA (2019a).

Le pétitionnaire indique avoir utilisé pour cette étude les données de consommation aiguë et chronique issues de l'EFSA *Comprehensive European Food Consumption Database*<sup>4</sup> pour les denrées à base de soja et pour les compléments alimentaires à base de pollen.

**Le GT « Biotechnologie » demande que le pétitionnaire présente le fichier Excel utilisé pour réaliser les calculs des expositions alimentaires (EFSA, 2019)<sup>5</sup>.**

Le pétitionnaire a exclu la consommation d'huile de cette estimation en raison de la teneur en protéines négligeable de cette denrée. Des hypothèses conservatrices sont formulées par le pétitionnaire :

- tout le soja consommé est du soja MON94313 ;
- les procédés de transformation des aliments n'impactent pas les concentrations en protéines exogènes PAT, DMO, FT\_T.1 et TDO qui restent identiques à celles présentes dans les graines ou le pollen de soja MON94313.

Le pétitionnaire indique :

- pour les forts consommateurs, l'exposition alimentaire aiguë estimée la plus élevée aux protéines PAT, DMO, FT\_T.1 et TDO résulte de la consommation de soja MON94313 en France pour la classe d'âge « nourrissons » (0 à 11 mois), avec respectivement des estimations de consommation de 48,2, 510, 78,5 et 63,4 µg/kg p.c./jour ;
- pour les moyennes de consommation, l'exposition alimentaire aiguë estimée la plus élevée aux protéines PAT, DMO, FT\_T.1 et TDO résulte de la consommation de soja MON94313 en Roumanie chez les végétariens, avec respectivement des estimations de consommation de 0,62, 6,6, 1,01 et 0,82 µg/kg p.c./jour ;
- pour les forts consommateurs, l'exposition alimentaire chronique estimée la plus élevée aux protéines PAT, DMO, FT\_T.1 et TDO résulte de la consommation de soja MON94313 en France pour la classe d'âge « nourrissons » (0 à 11 mois), avec

<sup>4</sup> <https://www.efsa.europa.eu/en/data-report/food-consumption-data#the-efsa-comprehensive-european-food-consumption-database>

<sup>5</sup> <https://www.efsa.europa.eu/en/applications/gmo/tools>

respectivement des estimations de consommation de 16,2, 171, 26,4 et 21,3 µg/kg p.c./jour ;

- pour les moyennes de consommation, l'exposition alimentaire chronique estimée la plus élevée aux protéines PAT, DMO, FT\_T.1 et TDO résulte de la consommation de soja MON94313 en Belgique pour la classe d'âge « enfants en bas-âge » (12 à 35 mois), avec des estimations de consommations de 0,53, 5,6, 0,86 et 0,69 µg/kg p.c./jour.

Concernant les compléments à base de pollen, les expositions aiguës les plus élevées aux protéines PAT, DMO, FT\_T.1 et TDO sont observées en France pour la classe d'âge des « personnes âgées » (65 à 74 ans), avec des estimations respectivement de 11,8, 17,4, 12,5 et 9,1 µg/kg p.c./jour. Les expositions chroniques estimées les plus élevées aux protéines PAT, DMO, FT\_T.1 et TDO sont observées en France pour la classe d'âge des « personnes âgées » (65 à 74 ans), avec des estimations respectivement de 7,9, 11,6, 8,4 et 6,0 µg/kg p.c./jour.

Concernant les compléments protéinés de soja, les expositions aiguës les plus élevées aux protéines PAT, DMO, FT\_T.1 et TDO sont observées en Autriche chez les adultes, avec des estimations respectivement de 60,6, 641, 98,7 et 79,7 µg/kg p.c./jour. Les expositions chroniques estimées les plus élevées aux protéines PAT, DMO, FT\_T.1 et TDO sont observées en Autriche chez les adultes, avec des estimations respectivement de 39,4, 416, 64,2 et 51,8 µg/kg p.c./jour.

**Le GT « Biotechnologie » conclut que l'évaluation de l'exposition alimentaire humaine et animale au soja MON94313 ne soulève pas de préoccupation particulière quant à l'utilisation de ce soja en alimentation animale ou humaine.**

### **B.3. Caractérisation des risques**

Le pétitionnaire indique qu'il n'identifie pas de risques pour la santé animale ou pour la santé humaine.

Les commentaires du GT « Biotechnologie » concernant l'évaluation des risques pour la santé animale ou humaine sont formulés dans les différentes sections des chapitres B.1. et B.2. qui précèdent.

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

Considérant l'absence de risque identifié pour la santé animale ou humaine, le pétitionnaire ne propose pas de plan de surveillance de la denrée alimentaire ou de l'aliment pour animaux, génétiquement modifié consécutive à sa mise sur le marché.

Les commentaires du GT « Biotechnologie » concernant l'évaluation des risques pour la santé animale ou humaine sont formulées dans les différentes sections des chapitres B.1. et B.2. qui précèdent.

## **B.5. Évaluation des risques pour l'environnement (ERA)**

### **B.5.1. Introduction**

La présente demande concerne l'importation, la transformation et l'utilisation en alimentation humaine et animale du soja MON94313. La culture de ce soja dans l'Union européenne est exclue de cette demande.

### **B.5.2. Approche globale de l'ERA**

Les résultats de l'évaluation moléculaire, de l'évaluation comparative de la composition et des caractères agronomiques et phénotypiques et l'étude de la germination n'ont pas montré de différence biologique autre que les traits recherchés de tolérance aux substances herbicides dicamba, glufosinate-ammonium, 2,4-D et mésotrione. Les seuls dangers à considérer sont donc ceux liés à l'expression des protéines PAT, DMO, FT\_T.1 et TDO.

S'agissant d'un dossier de demande d'importation, l'exposition de l'environnement de l'Union européenne selon le guide de l'EFSA ne peut résulter que d'une dispersion accidentelle de graines importées, d'une exposition aux fèces d'animaux ayant consommé le soja MON94313, ou aux produits issus de l'utilisation ou de la transformation de ce soja.

### **B.5.3. Domaines spécifiques de risques**

B.5.3.1. Persistance et caractère envahissant y compris le « flux de gènes » de plante à plante

Une seule plante de soja peut produire jusqu'à 400 gousses, pouvant chacune contenir entre une et cinq graines. Les gousses et les graines de soja n'ont pas de mécanisme de dispersion qui facilitent le déplacement des graines ou des gousses sur de longues distances, ni de caractéristiques morphologiques qui faciliteraient le transport par les animaux (OCDE, 2000). Leur dispersion reste toutefois possible par les activités humaines lors de la plantation, de la récolte et du transport des graines.

Le soja ne peut se reproduire que par ses graines. Il est cultivé en Europe. Bien qu'il soit sensible au froid (North Dakota State University, 2020), il peut survivre à l'hiver sous forme de graines et ainsi, former des repousses dans les milieux agricoles et potentiellement non agricoles (Barteaux et Lambe, 2022). Un climat chaud (25 à 35 °C) et humide favorise la production de repousses ou plantes férales (Beverdors, 1993 ; Jhala et al., 2021).

Le pétitionnaire se réfère aux conditions climatiques moyennes actuelles des régions de l'Union européenne pour évaluer le risque de survivance des graines, d'établissement et de persistance de plantes férales du soja MON94313 dans l'environnement. L'évolution vers des conditions climatiques plus favorables sous l'effet du changement climatique est possible et doit être prise en compte. De plus, l'Union européenne comprend également des régions ultrapériphériques situées en zones tropicales plus propices à la persistance du soja. C'est le cas pour certains des départements et régions d'outre-mer du territoire français.

**Le GT « Biotechnologie » demande que les caractéristiques environnementales liées au changement climatique et que les caractéristiques environnementales particulières des régions situées en zones tropicales soient considérées dans l'évaluation des risques environnementaux et dans les plans de surveillance.**

Pour qu'une dispersion du transgène par flux de gène se produise, les conditions suivantes devraient être réunies :

- dispersion accidentelle des graines lors du transport ;
- germination et établissement de plantes capables de se reproduire ;
- présence à proximité d'autres plantes de soja ayant une floraison synchrones.

Comme l'argumente le pétitionnaire, le GT « Biotechnologie » rappelle que :

- le soja est majoritairement autogame (taux d'allogamie < 1 %) (Caviness, 1966) ;
- les distances de dispersion du pollen sont faibles, ce qui limite le risque de flux de gènes de plante à plante. Le taux de pollinisation croisée est de moins de 10 % entre plantes adjacentes et décroît fortement dans les premiers mètres : la distance maximale rapportée de dispersion du pollen est de 13 mètres (Kim et al. 2020) ;
- le soja n'est généralement pas une plante attractive pour les pollinisateurs ;
- la dispersion du pollen est limitée par la cléistogamie<sup>6</sup> ;
- il n'existe pas d'espèces sauvages apparentées au soja en Europe.

**Sur le continent européen, et dans les conditions climatiques tempérées actuelles, le GT « Biotechnologie » estime que le risque de flux de gènes de plante à plante est négligeable et non préoccupant.**

#### B.5.3.2. Transfert de gènes de la plante à des micro-organismes

Concernant le risque de transfert de gènes à des micro-organismes, le pétitionnaire fournit des études bio-informatiques démontrant l'absence d'alignement significatif (> 190 nucléotides sur une fenêtre de 200 nucléotides) entre l'ADN inséré chez le soja et des séquences ADN de génomes d'archées (base de données ARC\_2021), de génomes bactériens (base de données BCT\_2021) et de génomes de bactériophages (base de données PHG\_2021) qui pourrait conduire à une recombinaison homologue avec ces micro-organismes de l'environnement. Dans le cas où une recombinaison pourrait se produire, sa stabilisation serait uniquement possible après une forte pression de sélection. Dans ce contexte, aucun avantage sélectif n'est attendu pour les micro-organismes accueillant des séquences transgéniques du soja MON94313.

**Le GT « Biotechnologie » estime que le risque de transfert de gène de la plante génétiquement modifiée vers les micro-organismes est négligeable et non préoccupant.**

### **B.6. Plan de surveillance des effets sur l'environnement consécutive à la mise sur le marché**

Les risques d'effets indésirables potentiels sur la santé humaine et animale ou l'environnement étant négligeables dans le contexte des utilisations prévues du soja MON94313, le pétitionnaire estime qu'il n'est pas nécessaire de procéder à une surveillance spécifique.

Le GT « Biotechnologie » considère que le plan de surveillance générale des effets sur l'environnement présenté est conforme aux recommandations de l'EFSA (EFSA, 2011b).

Le GT « Biotechnologie » rappelle que les procédures visant à limiter les pertes et déversement de graines mentionnées dans le plan de surveillance générale des effets sur l'environnement devront être respectées par l'ensemble des opérateurs manipulant la marchandise.

---

<sup>6</sup> Les anthères restent à l'intérieur des fleurs durant la reproduction.

Dans le cas d'évènements de dispersion accidentelle de graines de soja MON94313 importées, qui pourraient se produire suite à des pertes pendant le transport, le chargement ou le déchargement de la marchandise viable sur le territoire de l'Union européenne, le GT estime que des mesures de gestion doivent viser à limiter tout risque de formation de repousses de soja GM dans l'environnement.

Le GT souhaite attirer l'attention sur le risque associé à l'importation de lots de graines de variétés GM tolérantes à certaines substances herbicides qui pourraient contenir des graines de plantes adventices ayant développé une tolérance à ces substances. En effet, le lien entre la culture de plantes tolérantes aux herbicides et la sélection de mutants spontanés de plantes adventices résistantes ou multi-résistantes à ces herbicides est établi (Beckie et Hall, 2014 ; Gage et al. 2018 ; Gressel et al. 2017). En Amérique du Nord, certaines espèces sont multi-résistantes : on peut citer chez *Amaranthus palmeri* une multi-résistance à cinq herbicides dont trois des herbicides associés au soja MON94313 (2,4D, dicamba et mesotrione)<sup>7</sup>. Dans le contexte agronomique européen actuel où le désherbage est principalement chimique, les tolérances aux herbicides rendent difficile la gestion des plantes adventices. Elles peuvent contribuer à leur caractère dominant ou envahissant et affecter négativement la diversité des flores des milieux agricoles (Storkey et Neve, 2018).

En effet, si les procédures de gestion susmentionnées lors des importations ne sont pas correctement appliquées, les plantes adventices tolérantes aux herbicides pourraient être introduites accidentellement dans l'Union européenne via les importations de grains et graines (Ikeda et al., 2020 ; Manicardi et al. 2023). Au Japon, des populations d'*Amaranthus palmeri* résistantes au glyphosate ont été observées dans trois zones portuaires, en lien avec l'importation de soja transgénique (Shimono et al. 2020).

Cependant, il convient de noter que la probabilité de dissémination accidentelle d'adventices est proportionnelle à leur taux de présence dans le lot des graines de plantes importées. Le plan de surveillance qui sera mis en place pour le soja MON94313 devra rendre ce risque négligeable.

**Dans cet objectif, le GT recommande, en complément du plan de surveillance concernant le soja MON94313, une vigilance accrue sur les plantes adventices préoccupantes, en particulier *Amaranthus palmeri*.**

### **B.7. Informations complémentaires sur l'innocuité de la denrée alimentaire ou de l'aliment pour animaux génétiquement modifiés**

Le pétitionnaire a procédé à une analyse de la littérature sur la période 2012-2022, dont il détaille les modalités et les résultats dans un rapport. Il indique avoir suivi les recommandations de l'EFSA (EFSA, 2019b) pour procéder à cette revue systématique de la littérature.

La question formulée est la suivante : "*Does MON94313 soybean, derived food/feed products and the introduced herbicide tolerance traits have adverse effects on human and animal health and the environment ?*".

La formulation de la question, la recherche par mots clés, les combinaisons des termes et les opérateurs booléens sont appropriés.

Le pétitionnaire a fait appel à trois « reviewers » : deux externes et un interne pour conduire cette analyse de façon indépendante.

---

<sup>7</sup> <https://weedscience.org>

Suite à la recherche dans les bases de données, une seule publication est retenue parmi les 419 publications identifiées ; elle est exclue après analyse par les « reviewers » parce que le soja génétiquement modifié n'est pas le soja MON94313.

**Le GT « Biotechnologie » demande que la recherche bibliographique appliquée pour cette analyse de la littérature soit moins restrictive et que les articles concernant les protéines exogènes PAT, DMO, FT\_T.1 ou TDO, ainsi que leur expression dans d'autres plantes génétiquement modifiées que le soja MON94313, soient retenus pour l'analyse.**

### **C. Conclusions du groupe de travail « Biotechnologie »**

Ce dossier correspond à une première demande d'autorisation de mise sur le marché pour l'importation, la transformation et l'alimentation humaine et animale du soja MON94313. Il ne concerne pas la mise en culture.

Considérant notamment,

sur le volet sanitaire :

- la non recevabilité des études de toxicité orale à dose répétée pendant 28 jours sur les souris avec les protéines FT\_T.1 ou TDO ;
- la non recevabilité de l'étude de toxicité orale à dose répétée pendant 90 jours sur les rats avec des aliments contenant du soja MON94313 ;

sur le volet environnemental :

- l'absence d'étude des dommages potentiels associés aux stress biotiques et abiotiques sur le soja MON94313 dans des conditions de traitement avec les préparations herbicides à base de dicamba, 2,4D, glufosinate-ammonium et mésotrione, dans le contexte de l'analyse comparative des caractéristiques agronomiques et phénotypiques du soja MON94313 par rapport à son témoin isogénique non transgénique et aux variétés commerciales ;
- l'absence de prise en compte des caractéristiques environnementales liées au changement climatique ou aux conditions particulières des régions situées en zones tropicales pour l'évaluation du risque de survivance des graines, d'établissement et de persistance de plantes férales du soja MON94313.

le GT « Biotechnologie » ne peut se prononcer sur la sécurité sanitaire et environnementale du soja MON94313.

Les commentaires émis par le GT « Biotechnologie » lors de la période de consultation de l'EFSA et relatifs à ces aspects sont disponibles en annexe de cet avis.

## **4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE**

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) endosse les conclusions du GT « Biotechnologie », qui considère qu'en l'absence de certaines données déterminantes, il ne peut se prononcer sur les risques sanitaires et environnementaux relatifs à l'importation, la transformation et l'utilisation en alimentation humaine et animale du soja MON94313.

Considérant que des études ou données complémentaires pourraient être versées au dossier par le pétitionnaire à la demande de l'EFSA, le présent avis ne préjuge pas de conclusions finales qui pourraient être rendues ultérieurement par l'Anses au vu d'un dossier complété.

Pr. Benoît VALLET



## MOTS-CLÉS

OGM, PGM, soja MON94313, résistance, herbicides, dicamba, glufosinate-ammonium, 2,4-D, mésotrione, PAT, DMO, FT\_T.1 et TDO.

*GMO, GMP, soybean MON94313, resistance, herbicides, dicamba, glufosinate, 2,4-D, mesotrione, PAT, DMO, FT\_T.1 et TDO.*

## BIBLIOGRAPHIE

Anses. 2011. Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Recommandations pour la mise en œuvre de l'analyse statistique des données issues des études de toxicité sub-chronique de 90 jours chez le rat dans le cadre des demandes d'autorisation de mise sur le marché d'OGM. Maisons-Alfort : Anses, 8 p.

Anses. 2020. Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relative à un dossier de demande de mise sur le marché, au titre du Règlement (CE) n°1829/2003, du maïs génétiquement modifié MON87429 développé pour être tolérant à plusieurs herbicides (glufosinate-ammonium, dicamba, quizalofop, 2,4-D et glyphosate) et comporter un système de stérilité mâle inductible par le glyphosate afin de faciliter l'obtention d'hybrides, pour l'importation, la transformation ainsi que l'utilisation en alimentation humaine et animale de cet OGM (dossier n°EFSA-GMO-NL-2019-161). Saisine n°2020-SA-0014.

Barteaux, Emily N., et Eric G. Lamb. 2022. Elk (*Cervus elaphus*) grazing reduces volunteer soybean density. *Canadian Journal of Plant Science* 102 (2): 465-67. <https://doi.org/10.1139/cjps-2021-0135>.

Beckie H, Hall LM 2014. Genetically-modified herbicide-resistant (GMHR) crops a two-edged sword? An Americas perspective on development and effect on weed management. *Crop Protection* 66, 40-45.doi : 10.1016/j.cropro.2014.08.014.

Berversdorf WD, 1993. Soybean. In: Traditional Crop Breeding Practices: An Historical Review to Serve as a Baseline for Assessing the Role on Modern Biotechnology. OECD. Paris, 17-25.

Caviness CE, 1966. Estimates of natural cross-pollination in jackson soybeans in Arkansas. *Crop Sci.*, 6, 211-212.

EFSA (European Food Safety Authority). 2010. EFSA Panel on Genetically Modified Organisms (GMO). Scientific opinion on Statistical considerations for the safety evaluation of GMOs. *EFSA Journal*, 8, 1250, 59 pp.

EFSA (European Food Safety Authority). 2011a. EFSA Panel on Genetically Modified Organisms (GMO); Guidance document on Selection of Comparators for the Risk Assessment of GM Plants. *EFSA Journal*, 9, 2149, 20pp.

EFSA (European Food Safety Authority). 2011b. EFSA Panel on GMO; Scientific Opinion on guidance on the Post-Market Environmental Monitoring (PMEM) of genetically modified plants. *EFSA Journal*, 9, 2316, 40 pp.

- EFSA (European Food Safety Authority). 2015. EFSA Panel on Genetically Modified Organisms (GMO). Guidance on the agronomic and phenotypic characterisation of genetically modified plants. *EFSA Journal*, 13, 4128, 44 pp.
- EFSA (European Food Safety Authority). 2017. EFSA Panel on Genetically Modified Organisms (GMO) Guidance on allergenicity assessment of genetically modified plants. *EFSA Journal*, 15, 4862, 49 pp.
- EFSA (European Food Safety Authority), 2019a. Gomez Ruiz JA, Bresson J-L, Frenzel Tand Paoletti C, 2019. Statement on the human dietary exposure assessment to newly expressed proteins in GM foods. *EFSA Journal*, 17, 5802, 18 pp.
- EFSA (European Food Safety Authority). 2019b. Devos Y, Guajardo IM, Álvarez F and Glanville J, 2019. Explanatory note on literature searching conducted in the context of GMO applications for (renewed) market authorisation and annual post-market environmental monitoring reports on GMOs authorised in the EU market. *EFSA supporting publications*, 1614, 62pp.
- EFSA (European Food Safety Authority). 2022. EFSA Panel on Genetically Modified Organisms (GMO). Assessment of genetically modified Maize MON87429 for food and feed uses, under Regulation (EC) No 1829/2003 (application EFSA-GMO-NL-2019-161)
- Eurostat, 2022. Crop production in national humidity. Accessible en ligne : [https://ec.europa.eu/eurostat/databrowser/view/APRO\\_CPNH1/default/table?lang=en](https://ec.europa.eu/eurostat/databrowser/view/APRO_CPNH1/default/table?lang=en)
- Gage KL, Krausz RF, Walters SA (2019) Emerging challenges for weed management in herbicide-resistant crops. *Agriculture* 9, 180. doi:10.3390/agriculture9080180
- Gressel J, Gassman AJ, Owen DK (2017) How well will stacked transgenic pest/herbicide resistances delay pests from evolving resistance? *Pest Management Science*; 73: 22–34. DOI 10.1002/ps.4425
- Hérouet C, Esdaile DJ, Mallyon BA, Debruyne E, Schultz A, Currier T, Hendrickx K, van der Klis R-J, Rouan D. 2005. « Safety evaluation of the phosphinothricin acetyltransferase proteins encoded by the *pat* and *bar* sequences that confer tolerance to glufosinate-ammonium herbicide in transgenic plants”. *Regulatory toxicology and pharmacology* 41, 134-149.
- Ikeda M, Nishi T, Asai M, et al. (2022) The role of weed seed contamination in grain commodities as propagule pressure. *Biological Invasions*, 24, 1707–1723.
- ISAAA. 2019. “Global status of commercialized biotech/GM crops in 2019 : Biotech crops drive socio-economic development and sustainable environment in the new frontier.” ISAAA brief N° 55. ISAAA:Ithaca, NY.
- Jhala, Amit J., Hugh J. Beckie, Thomas J. Peters, A. Stanley Culpepper, et Jason K. Norsworthy. 2021. « Interference and Management of Herbicide-Resistant Crop Volunteers ». *Weed Science* 69 (3): 257-73. <https://doi.org/10.1017/wsc.2021.3> .
- Kim SE, Moon JS, Kim JK, Yoo RH, Choi WS, Lee EN, Lee SH and Kim SU, 2010. Monitoring of possible horizontal gene transfer from transgenic potatoes to soil microorganisms in the potato fields and the emergence of variants in phytophthora infestans. *Journal of Microbiology and Biotechnology*, 20, 1027-1031.
- Manicardi A, Milani A, Scarabel L et al. (2023) First report of glyphosate resistance in an *Amaranthus palmeri* population from Europe. *Weed research* 1-6. DOI: 10.1111/wre.12579
- North Dakota State University, 2020. Evaluating Frost Damage in Soybean. *Crop & Pest Report*.
- OCDE (Organisation de coopération et de développement économiques), 2000. Consensus document on the biology of glycine max (L.) merr (soybean). ENV/JM/MONO(2000)9,10.

OCDE (Organisation de coopération et de développement économiques), 2008. Essai n° 407: Toxicité orale à doses répétées - pendant 28 jours sur les rongeurs, Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques, Section 4, Éditions OCDE.

OECD (Organisation for Economic Cooperation and Development). 2009. Guidance document on overview of residue chemistry studies. ENV/JM/MONO(2009)31. Series on Pesticides and Biocides, n°32, Éditions OCDE, Paris, <https://doi.org/10.1787/226617da-en>.

OCDE (Organisation de coopération et de développement économiques), 2012. Revised consensus document on compositional considerations for new varieties of soybean [*Glycine max* (L.) Merr.]: Key food and feed nutrients, anti-nutrients, toxicants and allergens.

OCDE (Organisation de coopération et de développement économiques), 2013. Guidance document on residues in livestock. Series on pesticides No. 73.

OCDE (Organisation de coopération et de développement économiques), 2018), Essai n° 408: Toxicité orale à doses répétées - rongeurs: 90 jours, Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques, Section 4, Éditions OCDE.

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.

Règlement (UE) n° 1169/2011 du Parlement Européen et du Conseil du 25 octobre 2011 concernant l'information des consommateurs sur les denrées alimentaires, modifiant les règlements (CE) n° 1924/2006 et (CE) n° 1925/2006 du Parlement européen et du Conseil et abrogeant la directive 87/250/CEE de la Commission, la directive 90/496/CEE du Conseil, la directive 1999/10/CE de la Commission, la directive 2000/13/CE du Parlement européen et du Conseil, les directives 2002/67/CE et 2008/5/CE de la Commission et le règlement (CE) n° 608/2004 de la Commission. JO L 304 du 22.11.2011, pp. 1-60.

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) 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. JO L 157 du 8.6.2013, pp. 1-48.

Règlement (CE) n°396/2005 du Parlement européen et du Conseil du 23 février 2005 concernant les limites maximales applicables aux résidus de pesticides présents dans ou sur les denrées alimentaires et les aliments pour animaux d'origine végétale et animale et modifiant la directive 91/414/CEE du Conseil. JO L 70 du 16.3. 2005, pp. 1-16.

Shimono A, Kanbe H, Nakamura S et al. (2020) Initial invasion of glyphosate-resistant *Amaranthus palmeri* around grain-import ports in Japan. *Plants People Planet* 2, 640-648. DOI: 10.1002/ppp3.10156.

Storkey J, Neve P (2018) What good is weed diversity? *Weed Research* 58, 239-243. DOI: 10.1111/wre.12310.

US EPA (U.S Environmental Protection Agency). 2002. Guidelines for Ensuring and Maximizing the Quality, Objectivity, Utility, and Integrity of Information Disseminated by the Environmental Protection Agency.

Wang C., Glenn K. C., Kessenich C., Bell E., Burzio L. A., Koch M. S., Li B., Silvanovich A. 2016. "Safety assessment of dicamba mono-oxygenases that confer dicamba tolerance to various crops". *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 81, 171-182.

Ye, Xudong, Edward J. Williams, Junjiang Shen, James A. Esser, Amy M. Nichols, Michael W. Petersen, et Larry A. Gilbertson. 2008. « Plant Development Inhibitory Genes in Binary Vector Backbone Improve Quality Event Efficiency in Soybean Transformation ». *Transgenic Research* 17 (5): 827-38. <https://doi.org/10.1007/s11248-008-9169-4>.

#### CITATION SUGGÉRÉE

Anses. (2023). Avis relatif à une demande d'autorisation de mise sur le marché, au titre du Règlement (CE) n°1829/2003, du soja génétiquement modifié MON94313 développé pour être tolérant à des substances herbicides (glufosinate-ammonium, dicamba, 2,4-D et mésotrione), pour l'importation, la transformation et l'utilisation en alimentation humaine et animale de cet OGM (Dossier n°EFSA-GMO-NL-2022-176). Maisons-Alfort : Anses, 36 p.



## Annexe

# Commentaires de l'Anses à destination de la DGAI pour transmission à l'EFSA

**concernant une demande d'autorisation de mise sur le marché, au titre du Règlement (CE) n° 1829/2003, du soja génétiquement modifié MON94313 développé pour être tolérant à des substances herbicides (glufosinate-ammonium, dicamba, 2,4-D et mésotrione) pour l'importation, la transformation et l'utilisation en alimentation humaine et animale de cet OGM**

**Dossier n° EFSA-NL-2022-176**

### 1. Identification et caractérisation des dangers

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

Le pétitionnaire présente les caractéristiques de survie du soja et de ses graines dans l'environnement. En s'appuyant sur une seule référence (North Dakota State University, 2020), il indique que les graines de soja sont sensibles au froid et ne peuvent pas survivre en champ d'une saison à l'autre. Si des repousses avaient lieu, elles seraient très probablement détruites par le gel durant l'automne ou l'hiver suivant. Le GT « Biotechnologie » de l'Anses remarque que cette référence concerne uniquement la sensibilité au froid des plantes et ne concerne pas la tolérance au froid des graines. Cette tolérance des graines est cependant peu documentée dans la littérature scientifique.

Le GT « Biotechnologie » de l'Anses relève qu'une étude menée au Canada, dans l'état du Manitoba (climat continental à hivers froids), rapporte la présence de repousses de soja au printemps dans des parcelles cultivées. Ces repousses seraient issues des graines contenues dans les gousses qui restent attachées à la base des plantes ou tombent au sol après la récolte (Barteaux et Lamb, 2022).

La bibliographie à l'appui de la survie du soja concerne les plantes et non les graines. Considérant l'étude de Barteaux et Lamb (2022), le GT « Biotechnologie » de l'Anses demande que le pétitionnaire prenne en compte la résistance des graines au froid, en hiver dans des conditions climatiques tempérées et continentales, comme une étape clé pour l'établissement et la propagation de plantes férales de soja génétiquement modifié (GM) sur le continent européen.

#### *1.2. Caractérisation moléculaire*

Les informations mises à disposition dans le dossier initial du pétitionnaire pour cette section n'appellent pas de commentaire de la part du GT « Biotechnologie » de l'Anses.

### 1.3. Evaluation comparative

#### 1.3.1. à 1.3.4.

Les informations mises à disposition dans le dossier initial du pétitionnaire pour cette section n'appellent pas de commentaire de la part du GT « Biotechnologie » de l'Anses.

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

Le soja MON94313 traité ou non traité avec les préparations herbicides d'intérêt (1<sup>er</sup> traitement avec des préparations herbicides à base de mésotrione et glufosinate-ammonium sur des plants au stade BBCH<sup>1</sup> 12-13 suivi d'un 2<sup>nd</sup> traitement avec des préparations herbicides à base de dicamba et 2-4D sur des plants au stade BBCH 15-17) est comparé à son témoin isogénique, et à des variétés de soja commerciales non GM.

Le pétitionnaire présente l'évaluation des 10 caractéristiques phénotypiques suivantes, sur le soja MON94313 traité et non traité par rapport à son témoin isogénique et aux variétés commerciales : densité de plantes initiale, délai de floraison, délai de maturité, hauteur des plantes, verse, nombre de gousses, densité finale de plantes, taux d'humidité des graines à la récolte, rendement, poids des graines (pour 100 graines récoltées).

Il présente également l'évaluation des dommages associés à différents stress biotiques et abiotiques selon leur occurrence sur les différents sites, de façon qualitative (4 classes) et à 4 stades de croissance des plantes. Sont considérés 10 stress abiotiques liés aux conditions pédoclimatiques : froid, sécheresse, hydromorphie, grêle, chaleur, vent, toxicité minérale, déficience en éléments nutritifs, compaction du sol, brûlures par le soleil ; et comme sources de stress biotiques, les dommages causés par 16 maladies différentes et par 15 catégories d'insectes ravageurs sur le soja MON94313 non traité par rapport à son témoin isogénique et aux variétés commerciales.

L'application de préparations herbicides étant un facteur de stress additionnel pour les plantes (notamment la phytotoxicité), le GT « Biotechnologie » de l'Anses demande que le pétitionnaire évalue également les dommages associés aux stress biotiques et abiotiques sur le soja MON94313 dans des conditions de traitement aux préparations herbicides à base de dicamba, 2,4D, glufosinate-ammonium et mésotrione, tel que recommandé par l'Efsa (Efsa, 2015).

#### 1.3.6. et 1.3.7.

Les informations mises à disposition dans le dossier initial du pétitionnaire pour cette section n'appellent pas de commentaire de la part du GT « Biotechnologie » de l'Anses.

### 1.4. Toxicologie

#### 1.4.1. Analyse des protéines nouvellement exprimées

Le pétitionnaire présente une étude de toxicité orale par administration répétée par gavage pendant 28 jours, avec la protéine TDO (triketone dioxygénase), chez la souris CD-1, selon la ligne directrice OCDE 407 (2008). L'expression de la protéine TDO confère au soja MON94313, la tolérance au mésotrione.

Cinq groupes de 20 souris mâles et 20 souris femelles, ont reçu par gavage :

- 0 mg/kg p.c./jour de TDO (groupe véhicule),
- 10 mg/kg p.c./jour de TDO,
- 100 mg/kg p.c./jour de TDO,
- 1000 mg/kg p.c./jour de TDO,
- 1000 mg/kg p.c./jour de BSA (*Bovine serum albumine*).

<sup>1</sup> BBCH : *Biologische Bundesanstalt Bundessortenamt and Chemical Industry*

Cette étude de 2022 a conduit à la mortalité pendant l'étude, de quatre souris (deux mâles et deux femelles) dans le groupe où la protéine TDO a été administrée à 1000 mg/kg p.c./jour, dose maximale testée. Le pétitionnaire incrimine une administration accidentelle dans les poumons lors des gavages en raison des atteintes pulmonaires et respiratoires observées, sans toutefois apporter les preuves de l'imputabilité.

Le GT « Biotechnologie » de l'Anses considère que l'argumentaire fourni par le pétitionnaire n'est pas suffisant, et questionne quant à la conformité de l'expérimentation animale aux Bonnes Pratiques de Laboratoire, lors de l'étude.

Considérant de plus que les cas de mortalité sont liés à l'administration de la dose la plus élevée de protéine TDO (1000 mg/kg p.c./jour), un effet toxique directement attribuable à la protéine ne peut être exclu. En conséquence, le GT « Biotechnologie » de l'Anses conclut que cette étude de toxicité orale par administration répétée par gavage pendant 28 jours n'est pas recevable. Sur la base de cette étude, il ne peut donc pas se prononcer quant à la sécurité sanitaire pour l'Homme et l'animal de la consommation alimentaire de la protéine TDO.

Le pétitionnaire présente une étude de toxicité orale par administration répétée par gavage pendant 28 jours, avec la protéine FT\_T.1, chez la souris CD-1, selon la ligne directrice OCDE 407 (2008). L'expression de la protéine FT\_T.1 confère au soja MON94313, la tolérance au 2,4-D.

Cinq groupes de 20 souris mâles et 20 souris femelles, ont reçu par gavage :

- 0 mg/kg p.c./jour de FT\_T.1 (groupe véhicule),
- 10 mg/kg p.c./jour de FT\_T.1,
- 100 mg/kg p.c./jour de FT\_T.1,
- 1000 mg/kg p.c./jour de FT\_T.1,
- 1000 mg/kg p.c./jour de BSA (Bovine serum albumine)

Cette étude de 2022 a conduit à la mortalité pendant l'étude, de quatre souris (deux mâles et deux femelles) issues de différents groupes :

- Un mâle issu du groupe où la protéine FT\_T.1 a été administrée à 1000 mg/kg p.c./jour : le pétitionnaire incrimine un reflux par gavage en raison des atteintes respiratoires observées.
- Une femelle issue du groupe où la protéine FT\_T.1 a été administrée à 10 mg/kg p.c./jour : le pétitionnaire incrimine une mort « accidentelle ».
- Une femelle et un mâle issus du groupe où la BSA a été administrée à 1000 mg/kg p.c./jour : le pétitionnaire n'apporte pas d'explication quant à la cause de leurs morts.

Le GT « Biotechnologie » de l'Anses considère que les argumentaires fournis par le pétitionnaire pour justifier la cause de ces mortalités ne sont pas suffisants, et questionnent quant à la conformité de l'expérimentation animale aux Bonnes Pratiques de Laboratoire, lors de l'étude. En conséquence, le GT conclut à la non-recevabilité de cette étude de toxicité orale par administration répétée par gavage pendant 28 jours.

Le pétitionnaire indique que les activités et les cibles biologiques différentes des quatre protéines exogènes DMO, PAT, FT-T.1 et TDO ne conduisent pas à supposer un mécanisme d'interactions potentielles entre ces protéines pouvant aboutir à des effets néfastes chez l'Homme ou l'animal. Il ajoute que les quatre protéines n'ont pas d'effets synergiques ou antagonistes connus entre elles.

Le GT « Biotechnologie » de l'Anses considère l'argumentaire sur l'absence d'interactions entre les protéines nouvellement exprimées insuffisamment détaillé. Par exemple, une étude de toxicité répétée pendant 28 jours chez le rongeur avec le mélange des quatre protéines exogènes pourrait être réalisée.

1.4.2. et 1.4.3.

Les informations mises à disposition dans le dossier initial du pétitionnaire pour cette section n'appellent pas de commentaire de la part du GT « Biotechnologie » de l'Anses.

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

Une étude de toxicité subchronique pendant 90 jours chez le rat a été menée en 2021-2022 selon un protocole s'appuyant sur la ligne directrice OCDE 408 (2018) et en conformité avec les Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL).

Trois groupes de 16 rats mâles et 16 rats femelles, souche Sprague-Dawley (CrI :CD) ont été nourris avec des régimes alimentaires contenant :

- 30 % de tourteaux toastés déshuilés issus de soja de la variété génétiquement modifiée MON94313 ;
- 15 % de tourteaux toastés déshuilés issus de soja de la variété génétiquement modifiée MON94313 et 15 % de tourteaux toastés déshuilés issus de soja de la variété témoin isogénique non génétiquement modifié A3555 ;
- 30 % de tourteaux toastés déshuilés issus de soja de la variété témoin isogénique non génétiquement modifié.

Le GT « Biotechnologie » de l'Anses ne peut pas se prononcer sur la sécurité du soja MON94313 sur la base de cette étude de toxicité subchronique en raison :

- du faible nombre de rats par groupe (16 rats par sexe) - l'Anses (Anses, 2011) préconisant un nombre de 20 mâles et 20 femelles par groupe ;
- d'un calcul de puissance non valide. Le calcul de puissance présenté par le pétitionnaire s'appuie sur seulement huit paramètres biologiques et les tailles d'effets cible ne sont pas jugées appropriées (par exemple 200 % pour le cholestérol, 100 % pour la phosphatase alcaline ou 50 % pour la créatinine). Pour information, l'US EPA (2002) indique que de manière générale, les tailles d'effets doivent être comprises entre 10 et 25 %.
- de l'absence de fraction lipidique issue des sojas testés dans les aliments distribués aux rats.

Le GT « Biotechnologie » de l'Anses demande que le pétitionnaire présente un calcul de puissance approprié.

Le GT « Biotechnologie » de l'Anses conclut que l'étude de toxicité subchronique pendant 90 jours n'est pas recevable et ne peut pas se prononcer quant à la sécurité sanitaire pour l'Homme et l'animal liée à la consommation alimentaire du soja MON94313.

#### 1.4.5. Conclusion de l'évaluation toxicologique

Le GT « Biotechnologie » de l'Anses conclut que les études de toxicité orale par administration répétée par gavage pendant 28 jours avec les protéines TDO ou FT\_T.1 ne sont pas recevables. Il s'interroge quant à la conformité de l'expérimentation animale aux Bonnes Pratiques de Laboratoire, lors de ces études.

Le GT « Biotechnologie » de l'Anses conclut que l'étude de toxicité subchronique pendant 90 jours n'est pas recevable et ne peut pas se prononcer quant à la sécurité sanitaire pour l'Homme et l'animal liée à la consommation du soja MON94313 pour l'alimentation humaine et animale. Une étude de toxicité subchronique pendant 90 jours chez le rongeur selon les exigences du Règlement d'exécution (UE) n°503/2013 est nécessaire pour renseigner la sécurité sanitaire du soja MON94313. Elle doit mettre en œuvre deux doses d'incorporation de graines du soja MON94313 broyées et toastées, ou d'un aliment issu du soja MON94313 contenant une fraction lipidique (équivalente à la composition du soja).



### 1.5. Evaluation de l'allergénicité

Le pétitionnaire estime que les protéines DMO, PAT, FT\_T.1 et TDO exprimées dans le soja MON94313 sont susceptibles d'être dénaturées et de perdre leur activité fonctionnelle à des températures élevées (> 55 °C). Ces températures sont largement dépassées lors des processus de transformation du soja, appliqués pour la désactivation des composants antinutritionnels.

Le GT « Biotechnologie » de l'Anses n'observe pas de variation significative de l'intensité de coloration des protéines PAT, FT\_T.1, DMO et TDO sur les résultats d'électrophorèse SDS-PAGE après 30 minutes de chauffage à des températures comprises entre 25 °C et 95 °C, par rapport aux résultats d'électrophorèse des protéines après 15 minutes de chauffage à des températures comprises entre 25 °C et 95 °C. Aucune variation significative n'est également observée entre les différentes variations de températures pour un chauffage de 15 ou 30 minutes des protéines PAT, FT\_T.1, DMO et TDO sur ces résultats d'électrophorèse.

Le GT « Biotechnologie » de l'Anses ne peut pas se prononcer sur la résistance des protéines PAT, FT\_T.1, DMO et TDO à la dénaturation thermique, sur la base des résultats présentés par le pétitionnaire dans le dossier initial.

### 1.6. Evaluation nutritionnelle

Les informations mises à disposition dans le dossier initial du pétitionnaire pour cette section n'appellent pas de commentaire de la part du GT « Biotechnologie » de l'Anses.

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

### 2.1. et 2.2.

Les informations mises à disposition dans le dossier initial du pétitionnaire pour cette section n'appellent pas de commentaire de la part du GT « Biotechnologie » de l'Anses.

### 2.3. Exposition alimentaire des animaux aux protéines nouvellement exprimées

L'estimation de la consommation journalière des protéines PAT, DMO, FT\_T.1 et TDO par l'animal a été faite par le pétitionnaire sur la base des données de l'OCDE (2009) relatives à la consommation de tourteaux de soja par les animaux d'élevage, les teneurs moyennes et maximales en protéines PAT, DMO, FT\_T.1 et TDO mesurées dans les graines de soja MON94313 et un scénario du pire cas (tout le tourteau de soja consommé est produit à partir du soja MON94313 et il n'y a pas de pertes de protéines lors de la fabrication des tourteaux à partir des graines de soja).

Le GT « Biotechnologie » de l'Anses demande l'actualisation de ces calculs en utilisant les données de l'OCDE (2013).

### 2.4 Exposition alimentaire des Hommes aux protéines nouvellement exprimées

Le pétitionnaire indique avoir réalisé une étude sur les expositions alimentaires aiguë et chronique de l'Homme aux protéines PAT, DMO, FT\_T.1 et TDO selon l'Efsa (2019) avec les données de consommation aiguë et chronique issues de l'EFSA *Comprehensive European Food Consumption Database*<sup>2</sup> pour les denrées à base de soja et pour les compléments alimentaires à base de pollen.

<sup>2</sup> <https://www.efsa.europa.eu/en/data-report/food-consumption-data#the-efsa-comprehensive-european-food-consumption-database>

Le GT « Biotechnologie » de l'Anses demande que le pétitionnaire présente le fichier Excel utilisé<sup>3</sup> pour réaliser les calculs des expositions alimentaires (Efsa, 2019).

### 3. Caractérisation des risques

Les informations mises à disposition dans le dossier initial du pétitionnaire pour cette section n'appellent pas de commentaire de la part du GT « Biotechnologie » de l'Anses.

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

Les informations mises à disposition dans le dossier initial du pétitionnaire pour cette section n'appellent pas de commentaire de la part du GT « Biotechnologie » de l'Anses.

### 5. Evaluation des risques pour l'environnement (ERA)

#### 5.1. et 5.2.

Les informations mises à disposition dans le dossier initial du pétitionnaire pour cette section n'appellent pas de commentaire de la part du GT « Biotechnologie » de l'Anses.

#### 5.3. Domaines spécifiques de risque

##### 5.3.1. Persistance et caractère envahissant y compris le « flux de gènes » de plante à plante

Le pétitionnaire se réfère aux conditions climatiques moyennes actuelles des régions de l'Union européenne pour évaluer le risque de survivance des graines, d'établissement et de persistance de plantes férales du soja MON94313 dans l'environnement. L'évolution vers des conditions climatiques plus favorables sous l'effet du changement climatique est possible et doit être prise en compte. De plus, l'Union européenne comprend également des régions ultrapériphériques situées en zones tropicales plus propices à la persistance du soja. C'est le cas pour certains des départements et régions d'outre-mer du territoire français.

Le GT « Biotechnologie » de l'Anses demande que les caractéristiques environnementales liées au changement climatique et que les caractéristiques environnementales particulières des régions situées en zones tropicales soient considérées dans l'évaluation des risques et les plans de surveillance des dossiers de mise sur le marché, dans l'Union européenne, de graines issues de plantes génétiquement modifiées.

##### 5.3.2. - 5.3.8.

Les informations mises à disposition dans le dossier initial du pétitionnaire pour cette section n'appellent pas de commentaire de la part du GT « Biotechnologie » de l'Anses.

### 6. Plan de surveillance des effets sur l'environnement

Les informations mises à disposition dans le dossier initial du pétitionnaire pour cette section n'appellent pas de commentaire de la part du GT « Biotechnologie » de l'Anses.

### 7. Informations complémentaires sur l'innocuité de la denrée alimentaire ou de l'aliment pour animaux génétiquement modifiés

Le pétitionnaire a procédé à une analyse de la littérature sur la période 2012-2022, dont il détaille les modalités et les résultats dans un rapport. La question formulée est la suivante : "Does MON94313

<sup>3</sup> <https://www.efsa.europa.eu/en/applications/gmo/tools>

Commentaires de l'Anses sur le dossier EFSA-NL-2022-176  
Saisine n° 2022-SA-0237

*soybean, derived food/feed products and the introduced herbicide tolerance traits have adverse effects on human and animal health and environment ?*". Suite à la recherche dans les bases de données, une seule publication est retenue parmi les 419 publications identifiées ; elle est exclue après analyse par les « reviewers » parce que le soja génétiquement modifié n'est pas le soja MON94313.

Le GT « Biotechnologie » de l'Anses demande que la recherche bibliographique appliquée pour cette analyse de la littérature soit moins restrictive et que les articles concernant les protéines exogènes PAT, DMO, FT\_T.1 ou TDO, ainsi que leur expression dans d'autres plantes génétiquement modifiées que le soja MON94313, soient retenus pour analyse.

## Références

- Anses. 2011. Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Recommandations pour la mise en œuvre de l'analyse statistique des données issues des études de toxicité sub-chronique de 90 jours chez le rat dans le cadre des demandes d'autorisation de mise sur le marché d'OGM. Maisons-Alfort : Anses, 8 p.
- Barteaux, Emily N., et Eric G. Lamb. 2022. Elk (*Cervus elaphus*) grazing reduces volunteer soybean density. *Canadian Journal of Plant Science* 102 (2): 465-67. <https://doi.org/10.1139/cjps-2021-0135>.
- EFSA (European Food Safety Authority). 2015. EFSA Panel on Genetically Modified Organisms (GMO). Guidance on the agronomic and phenotypic characterisation of genetically modified plants. *EFSA Journal*, 13, 4128, 44 pp. doi:10.2903/j.efsa.2015.4128.
- EFSA (European Food Safety Authority). 2019. Statement on the human dietary exposure assessment to newly expressed proteins in GM foods. *EFSA Journal* 17 (7):5802, 18 pp.
- North Dakota State University, 2020. Evaluating Frost Damage in Soybean. *Crop & Pest Report*.
- OECD (Organisation for Economic Cooperation and Development). 2008. Test No. 407: Repeated Dose 28-day Oral Toxicity Study in Rodents, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4, Éditions OCDE, Paris, <https://doi.org/10.1787/9789264070684-en>.
- OECD (Organisation for Economic Cooperation and Development). 2009. Guidance document on overview of residue chemistry studies. ENV/JM/MONO(2009)31. Series on Pesticides and Biocides, n°32, Éditions OCDE, Paris, <https://doi.org/10.1787/226617da-en>.
- OECD (Organisation for Economic Cooperation and Development). 2013. Guidance Document on Residues in Livestock, Series on Pesticides and Biocides, No. 73, OECD Publishing, Paris, <https://doi.org/10.1787/74878553-en>.
- OECD (Organisation for Economic Cooperation and Development). 2018. Test No. 408: Repeated Dose 90-Day Oral Toxicity Study in Rodents, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4, Éditions OCDE, Paris, <https://doi.org/10.1787/9789264070707-en>.
- US EPA (U.S Environmental Protection Agency). 2002. Guidelines for Ensuring and Maximizing the Quality, Objectivity, Utility, and Integrity of Information Disseminated by the Environmental Protection Agency.