

Groupe de travail (GT) « Biotechnologie »

Procès-verbal de la réunion des 12 et 13 juillet 2023

*Considérant le décret n° 2012-745 du 9 mai 2012 relatif à la déclaration publique d'intérêts et à la transparence en matière de santé publique et de sécurité sanitaire, ce procès-verbal retranscrit de manière synthétique les débats d'un collectif d'experts qui conduisent à l'adoption de conclusions. Ces conclusions fondent un avis de l'Anses sur une question de santé publique et de sécurité sanitaire, préalablement à une décision administrative.
Les avis de l'Anses sont publiés sur son site internet (www.anses.fr).*

Étaient présents le 12 juillet 2023 – Matin :

Membres du Groupe de travail « Biotechnologie »

Madame Karine ADEL-PATIENT, Madame Elisabeth BAÉZA, Madame Annick BARRE, Monsieur Jean DEMARQUOY, Monsieur Luc FERRARI, Madame Agathe FIGAROL, Monsieur Florian GUILLOU, Madame Nolwenn HYMERY, Monsieur Bernard KLONJKOWSKI, Monsieur Thomas LALOË, Madame Valérie LE CORRE, Monsieur Michel LESSIRE, Monsieur Sergio OCHATT, Madame Agnès PIQUET, Monsieur Pierre ROUGÉ, Madame Béatrice SÉGURENS, Monsieur Rémi SERVIEN, Madame Corinne TEYSSIER, Madame Marie-Bérengère TROADEC

Coordination scientifique de l'Anses

Étaient excusés :

Monsieur Rémy CACHON, Monsieur Michel GAUTIER, Monsieur Alban JACQUES, Madame Gisèle KANNY, Madame Charlotte LÉCUREUIL, Monsieur François MOREAU-GAUDRY, Madame Patricia TAILLANDIER, Madame Laurence VERNIS

Étaient présents le 12 juillet 2023 – Après-midi :

Membres du Groupe de travail « Biotechnologie »

Madame Karine ADEL-PATIENT, Madame Annick BARRE, Monsieur Jean DEMARQUOY, Monsieur Luc FERRARI, Madame Agathe FIGAROL, Monsieur Michel GAUTIER, Monsieur Florian GUILLOU, Madame Nolwenn HYMERY, Monsieur Bernard KLONJKOWSKI, Monsieur Thomas LALOË, Madame Valérie LE CORRE, Monsieur Michel LESSIRE, Monsieur Sergio OCHATT, Madame Agnès PIQUET, Monsieur Pierre ROUGÉ, Madame Béatrice SÉGURENS, Monsieur Rémi SERVIEN, Madame Corinne TEYSSIER, Madame Marie-Bérengère TROADEC

Expert rapporteur

M. Romain BONAFOS

Coordination scientifique de l'Anses

Étaient excusés :

Madame Elisabeth BAÉZA, Monsieur Rémy CACHON, Monsieur Alban JACQUES, Madame Gisèle KANNY, Madame Charlotte LÉCUREUIL, Monsieur François MOREAU-GAUDRY, Madame Patricia TAILLANDIER, Madame Laurence VERNIS

Étaient présents le 13 juillet 2023 - Matin :

Membres du Groupe de travail « Biotechnologie »

Madame Karine ADEL-PATIENT, Madame Elisabeth BAÉZA, Madame Annick BARRE, Monsieur Jean DEMARQUOY, Monsieur Luc FERRARI, Madame Agathe FIGAROL, Monsieur Michel GAUTIER, Monsieur Florian GUILLOU, Madame Nolwenn HYMERY, Monsieur Bernard KLONJKOWSKI, Monsieur Thomas LALOË, Madame Valérie LE CORRE, Monsieur Michel LESSIRE, Monsieur Sergio OCHATT, Madame Agnès PIQUET, Monsieur Pierre ROUGÉ, Madame Béatrice SÉGURENS, Monsieur Rémi SERVIEN, Madame Corinne TEYSSIER, Madame Marie-Bérengère TROADEC

Expert rapporteur
Mme Mathilde BONIS

Coordination scientifique de l'Anses

Étaient excusés :

Monsieur Rémy CACHON, Monsieur Alban JACQUES, Madame Gisèle KANNY, Madame Charlotte LÉCUREUIL, Monsieur François MOREAU-GAUDRY, Madame Patricia TAILLANDIER, Madame Laurence VERNIS

Présidence

Monsieur Florian GUILLOU assure la présidence de la séance pour les journées des 12 et 13 juillet 2023.

1. ORDRE DU JOUR

Les expertises ayant fait l'objet d'une finalisation et d'une adoption des conclusions sont les suivantes :

- Demande d'avis relatif à une demande d'autorisation de mise sur le marché au titre du Règlement (CE) n°1829/2003, du maïs génétiquement modifié MON95275, développé pour être résistant à certains coléoptères, pour l'importation, la transformation ainsi que l'utilisation en alimentation humaine et animale de cet OGM (dossier n°EFSA-GMO-NL-2022-173, saisine n° 2022-SA-0156)
- Demande d'avis relatif à une demande d'autorisation de mise sur le marché au titre du Règlement (CE) n°1829/2003, du maïs génétiquement modifié DAS1131 développé pour être tolérant au glyphosate et pour être résistant à certains lépidoptères pour l'importation, la transformation ainsi que l'utilisation en alimentation humaine et animale de cet OGM (dossier n° GMFF-2021-1530, saisine n° 2023-SA-0026).

2. GESTION DES RISQUES DE CONFLIT D'INTERETS

Le résultat de l'analyse des liens d'intérêts déclarés dans les DPI¹ et des points à l'ordre du jour n'a pas mis en évidence de risque de conflit d'intérêts. En complément de cette analyse, le Président demande aux membres du GT s'ils ont des liens, voire des conflits d'intérêts qui n'auraient pas été déclarés ou détectés. Les experts n'ont rien à ajouter concernant les points à l'ordre du jour de cette réunion.

3. SYNTHÈSE DES DÉBATS, DÉTAIL ET EXPLICATION DES VOTES, Y COMPRIS LES POSITIONS DIVERGENTES

3.1. Demande d'avis relatif à une demande d'autorisation de mise sur le marché au titre du Règlement (CE) n°1829/2003, du maïs génétiquement modifié MON95275, développé pour être résistant à certains coléoptères, pour l'importation, la transformation ainsi que l'utilisation en alimentation humaine et animale de cet OGM (dossier n°EFSA-GMO-NL-2022-173)

Numéro de la saisine : 2022-SA-0156

Le Président vérifie que le quorum est atteint avec 20 experts présents le matin du jeudi 13 juillet 2023 sur les 27 composant le GT et dont aucun membre ne présente de risque de conflit d'intérêt pour cette saisine.

L'Anses a été saisie le 2 septembre 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 maïs génétiquement modifié MON95275, développé pour être résistant à certains coléoptères, pour l'importation, la transformation ainsi que l'utilisation en alimentation humaine et animale de cet OGM (dossier n°EFSA-GMO-NL-2022-173).

Avec l'accord du Président de GT, dix experts du GT « Biotechnologie » et deux experts externes ont accepté d'être nommés rapporteurs, hors séance, en septembre 2022. La saisine a été présentée lors de la réunion du GT « Biotechnologie » du 22 septembre 2022. L'expertise collective

¹ DPI : Déclaration Publique d'Intérêts

a été réalisée en séance des 13 octobre et 17 novembre 2022 et du 13 juillet 2023, en se basant sur le document guide de l'EFSA^{2,3} 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 17 novembre 2022 et transmis à la DGCCRF le 30 novembre 2022 afin d'alimenter la réponse des États membres à la phase de consultation par l'EFSA.

Les rapports d'expertise et les discussions de séance ont porté sur :

- la caractérisation moléculaire de la plante génétiquement modifiée (PGM) et l'analyse de l'expression des transgènes ;
- l'évaluation comparative de la composition de la PGM par rapport à des maïs conventionnels ;
- les méthodes statistiques utilisées dans les études ;
- l'évaluation de la toxicité potentielle des deux protéines et de l'ARN double brin (ARNdb) nouvellement exprimés, de la PGM et des produits en étant issus, ainsi que l'évaluation de l'exposition alimentaire à cette PGM ;
- l'évaluation de l'allergénicité potentielle des protéines nouvellement exprimées et de la PGM ;
- l'évaluation comparative des caractéristiques agronomiques et phénotypiques de la PGM par rapport à des maïs conventionnels et l'évaluation des risques environnementaux associés à la PGM,
- l'évaluation des aspects relatifs aux insectes cibles et non-cibles.

Des discussions spécifiques ont porté :

- sur le manque de données concernant le mode d'action et la spécificité de la toxicité vis-à-vis des coléoptères, des protéines Mpp75Aa1.1 et Vpb4Da2 et de l'ARNdb *DvSnf7.1*. Ces informations sont nécessaires pour évaluer la sécurité sanitaire et environnementale des trois molécules insecticides.
- sur la nécessité de conduire des études de toxicité orale par gavage réitéré pendant 28 jours chez le rongeur avec les protéines Mpp75Aa1.1 et Vpb4Da2. Les experts s'accordent sur le fait que les protéines Mpp75Aa1.1 et Vpb4Da2 n'ont jamais été produites par une PGM et qu'il est donc nécessaire de s'assurer de la sécurité sanitaire de ces protéines nouvellement exprimées.
- Sur l'impossibilité de documenter la sécurité sanitaire de l'ARNdb *DvSnf7.1* sur la base des données obtenues avec le maïs MON87411 qui exprime l'ARNdb *DvSnf7.1*. Le pétitionnaire indiquant avoir observé une teneur plus élevée de l'ARNdb *DvSnf7.1* dans le maïs MON95275 en raison d'une modification des séquences régulatrices de son expression, les experts considèrent qu'il est nécessaire de disposer des teneurs en ARNdb *DvSnf7.1* énoncées par le pétitionnaire mais non présentées dans le dossier de saisine.
- Sur la nécessité de mieux caractériser le risque de développement de résistance par les coléoptères cibles aux molécules insecticides produites par le maïs MON95275, Mpp75Aa1.1, Vpb4Da2 et ARNdb *DvSnf7.1*, un organisme cible *Diabrotica virgifera virgifera* étant présent en Union européenne. Le pétitionnaire écarte la possibilité de développement de résistance par les coléoptères cibles aux molécules insecticides sur la base d'une exposition négligeable escomptée dans l'Union européenne où la demande d'autorisation de mise sur le marché du maïs MON95275 porte uniquement sur l'importation et pas sur la culture de ce maïs. Les experts rappellent que l'exposition doit être considérée et

² EFSA GMO Panel. 2010. "Guidance on the environmental risk assessment of genetically modified plants." *EFSA Journal* 8(11): 1879, 111 pp.

³ EFSA GMO Panel. 2011. "Guidance for risk assessment of food and feed from genetically modified plants." *EFSA Journal* 9(5): 2150, 37 pp.

caractérisée seulement après la formulation du problème et la caractérisation des dangers. Il est important que la caractérisation des dangers pour l'environnement soit réalisée.

Le Président propose une étape formelle de validation avec délibération et vote. Il rappelle que chaque expert donne son avis et peut exprimer une position divergente.

Le GT « Biotechnologie » conclut :

« *Considérant que :*

- *des données expérimentales d'expression de l'ARNdb DvSnf7.1 dans le maïs MON95275 sont attendues afin de vérifier l'identité des ARNdb DvSnf7.1 et DvSnf7 et de connaître le niveau d'expression de l'ARNdb DvSnf7.1 ;*
- *une analyse complémentaire du risque d'effets hors cibles (off-target effects) par alignement de séquences de l'ARNdb DvSnf7.1, avec des bases de données de transcriptomes du maïs, de l'Homme, des insectes et de l'animal consommateur de maïs (fourrage et/ou grains) doit être réalisée ;*
- *une présentation des modes d'action des protéines Mpp75Aa1.1 et Vpb4Da2 et de l'ARNdb DvSnf7.1 et des spécificités de leurs activités insecticides vis-à-vis d'insectes cibles doit être fournie ainsi qu'une analyse des interactions potentielles entre les deux protéines ;*
- *les données sur l'évaluation des caractéristiques du pollen du maïs MON95275 sont attendues ;*
- *des compléments doivent être apportés sur l'analyse comparative des caractéristiques phénotypiques entre le maïs MON95275 et son comparateur quasi-isogénique vis-à-vis des stress biotiques ;*
- *aucune analyse de la toxicité des protéines Mpp75Aa1.1 et Vpb4Da2 par gavage réitéré pendant 28 jours chez le rongeur n'est fournie par le pétitionnaire, alors que les protéines Mpp75Aa1.1 et Vpb4Da2 ne sont exprimées par aucune autre plante transgénique autorisée en Union européenne ;*
- *l'analyse de l'étude de toxicité orale à dose répétée pendant 90 jours chez le rat avec un aliment contenant du maïs MON95275 n'est pas recevable ;*
- *l'évaluation des risques environnementaux ne prend pas en compte la téosinte, et n'envisage pas l'avantage sélectif conféré par les transgènes selon la distribution locale de *Diabrotica virgifera virgifera*,*

le « GT Biotechnologie » estime ne pas pouvoir se prononcer sur la sécurité sanitaire et environnementale du maïs MON95275. ».

Les 20 experts présents le matin du jeudi 13 juillet 2023 adoptent à l'unanimité les conclusions de l'expertise relative à la demande d'avis relatif à une demande d'autorisation de mise sur le marché au titre du Règlement (CE) n°1829/2003, du maïs génétiquement modifié MON95275, développé pour être résistant à certains coléoptères, pour l'importation, la transformation ainsi que l'utilisation en alimentation humaine et animale de cet OGM (dossier n°EFSA-GMO-NL-2022-173).

3.2. Demande d'avis relatif à une demande d'autorisation de mise sur le marché au titre du Règlement (CE) n°1829/2003, du maïs génétiquement modifié DAS1131 développé pour être tolérant au glyphosate et pour être résistant à certains lépidoptères pour l'importation, la transformation ainsi que l'utilisation en alimentation humaine et animale de cet OGM (dossier n° GMFF-2021-1530)

Numéro de la saisine : 2023-SA-0026

Le Président vérifie que le quorum est atteint avec 19 experts présents l'après-midi du mercredi 12 juillet 2023, sur les 27 composant le GT et dont aucun membre ne présente de risque de conflit d'intérêt pour cette saisine.

L'Anses a été saisie le 6 février 2023 par la Direction générale de l'alimentation (DGAI) 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 maïs génétiquement modifié DAS1131 développé pour être tolérant au glyphosate et pour être résistant à certains lépidoptères pour l'importation, la transformation ainsi que l'utilisation en alimentation humaine et animale de cet OGM (dossier n° GMFF-2021-1530).

La saisine a été présentée lors de la réunion du GT « Biotechnologie » du 19 janvier 2023 et huit experts du GT ainsi qu'un expert externe ont accepté d'être nommés rapporteurs. L'expertise collective a été réalisée en séance des 15 février, 15 mars et 12 juillet 2023, en se basant sur le document guide de l'EFSA^{4,5} 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 mars 2023 et transmis à la DGAI le 6 avril 2023 afin d'alimenter la réponse des États membres à la phase de consultation par l'EFSA.

Les rapports d'expertise et les discussions de séance ont porté sur :

- la caractérisation moléculaire de la plante génétiquement modifiée (PGM) et l'analyse de l'expression des transgènes ;
- l'évaluation comparative de la composition de la PGM par rapport à des maïs conventionnels et l'évaluation nutritionnelle pour l'animal ;
- les méthodes statistiques utilisées dans les études ;
- l'évaluation de la toxicité potentielle des protéines nouvellement exprimées, de la PGM ainsi que l'évaluation de l'exposition alimentaire ;
- l'évaluation de l'allergénicité potentielle des protéines nouvellement exprimées et de la PGM ;
- l'évaluation comparative des caractéristiques agronomiques et phénotypiques de la PGM par rapport à des maïs conventionnels et l'évaluation des risques environnementaux associés à la PGM
- l'évaluation des aspects relatifs aux insectes cibles et non-cibles.

Les discussions principales ont porté sur :

- la nature partielle et chimérique de la protéine Cry1Da2. Le pétitionnaire indique que les acides aminés en région C-terminale proviennent de la protéine Cry1Ab sans que le GT ne soit en mesure de vérifier cette information. Les experts du GT demandent une clarification

⁴ EFSA GMO Panel. 2010. "Guidance on the environmental risk assessment of genetically modified plants." *EFSA Journal* 8(11): 1879, 111 pp.

⁵ EFSA GMO Panel. 2011. "Guidance for risk assessment of food and feed from genetically modified plants." *EFSA Journal* 9(5): 2150, 37 pp.

sur la séquence protéique et des informations sur l'intérêt fonctionnel de créer une séquence chimérique.

- la nature de la protéine DGT-28 EPSPS, qui appartient à une classe différente de celle de la protéine CP4 EPSPS couramment utilisée dans les PGM autorisées en Union européenne. Le GT considère que l'historique d'utilisation de la protéine CP4 EPSPS ne peut pas être utilisé pour la protéine DGT-28 EPSPS et demande qu'une étude de toxicité par gavage pendant 28 jours chez le rongeur soit réalisée avec la protéine DGT-28 EPSPS.
- les effets rapportés sur le poids des testicules et des épидидymes des souris ayant reçu la protéine Cry1Da2 lors d'une l'étude de toxicité pendant 28 jours. Ces effets conduisent les experts du GT à demander de compléter cette étude de toxicité par des dosages hormonaux (hormones thyroïdiennes, testostérone, progestérone).
- le calcul de puissance réalisé par le pétitionnaire dans le cadre de l'étude de toxicité par voie orale pendant 90 jours et de l'étude nutritionnelle chez le poulet. Dans la mesure où la correction pour tests multiples appliquée par le pétitionnaire n'est pas prise en compte, les experts du GT estiment que ces études ne sont pas recevables.
- l'évaluation des risques environnementaux. Les experts du GT estiment que le pétitionnaire documente insuffisamment ces aspects et devrait notamment prendre en compte l'existence de téosintes en France et en Espagne dans son étude d'impact.
- l'étape de caractérisation des dangers pour l'environnement. Les experts du GT considèrent que cette étape est indépendante de celle de la caractérisation de l'exposition à ces dangers et devrait donc être renseignée par le pétitionnaire.

Le Président propose une étape formelle de validation avec délibération et vote. Il rappelle que chaque expert donne son avis et peut exprimer une position divergente.

Le GT « Biotechnologie » conclut :

« *Considérant que :*

- *des informations sur l'origine et l'importance fonctionnelle des acides aminés en région C-terminale de la protéine Cry1Da2 sont attendues ;*
- *aucune analyse de la toxicité de la protéine DGT-28 EPSPS par gavage réitéré pendant 28 jours chez la souris n'est fournie par le pétitionnaire, alors que la protéine DGT-28 EPSPS n'est exprimée par aucune autre plante transgénique autorisée en Union européenne et n'appartient pas à la même classe que les protéines CP4 EPSPS exprimées dans les autres PGM autorisées en Europe ;*
- *l'analyse de l'étude de toxicité de la protéine Cry1Da2 par gavage réitéré pendant 28 jours chez la souris doit être complétée par des dosages hormonaux afin d'évaluer une éventuelle atteinte du système endocrinien ;*
- *l'analyse de l'étude de toxicité orale à dose répétée pendant 90 jours chez le rat avec un aliment contenant du maïs DAS1131 n'est pas jugée recevable ;*
- *une protéine Cry1Da2 produite par une P. fluorescens recombinante et une protéine DGT-28 EPSPS produite par une E. coli recombinante sont utilisées pour les tests de digestibilité et de résistance à la chaleur, alors que les quantités des protéines Cry1Da2 et DGT-28 EPSPS présentes dans le maïs DAS1131 sont suffisantes pour leurs purification et utilisation dans ces études ;*
- *l'évaluation des risques environnementaux ne prend pas en compte la téosinte, et n'analyse ni le spectre et le mode d'action de la protéine partielle Cry1Da2 synthétisée dans le maïs*

DAS1131, ni le potentiel avantage sélectif lié à un transfert du gène de tolérance au glyphosate,

le GT « Biotechnologie » estime ne pas pouvoir se prononcer sur la sécurité sanitaire et environnementale du maïs DAS1131. »

Les 19 experts présents l'après-midi du mercredi 12 juillet 2023 adoptent à l'unanimité les conclusions de l'expertise relative à une demande d'autorisation de mise sur le marché au titre du Règlement (CE) n°1829/2003, du maïs génétiquement modifié DAS1131 développé pour être tolérant au glyphosate et pour être résistant à certains lépidoptères pour l'importation, la transformation ainsi que l'utilisation en alimentation humaine et animale de cet OGM (dossier n° GMFF-2021-1530).

M. Florian GUILLOU
Président du GT « BIOTECHNOLOGIE »