

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 7 mai 2018

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 colza génétiquement modifié Ms11 x Rf3, développé pour être tolérant au glufosinate-ammonium et comporter un système de stérilité mâle et de restauration de la fertilité facilitant 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-2017-143)

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 1^{er} mars 2018 par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) d'une demande d'avis relatif à une demande d'autorisation de mise sur le marché, au titre du Règlement (CE) n° 1829/2003, du colza génétiquement modifié Ms11 x Rf3, développé pour être tolérant au glufosinate-ammonium et comporter un système de stérilité mâle et de restauration de la fertilité facilitant 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-2017-143).

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

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

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

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X50-110 « Qualité en expertise - Prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) ».

L'expertise collective a été réalisée par le Groupe de travail (GT) « Biotechnologie », réuni les 15 mars et 19 avril 2018, sur la base de rapports initiaux rédigés par cinq rapporteurs. Elle a été menée en se basant sur les documents guides du Panel GMO de l'EFSA (2006, 2011) et de l'EFSA (2010, 2014), ainsi que sur les éléments complémentaires jugés nécessaires par les experts du GT « Biotechnologie ». Le document guide de l'EFSA (2017) n'a pas été utilisé, car la revue systématique de la littérature fournie par le pétitionnaire (Cf. II.7.) a été réalisée avant la publication de ces recommandations.

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

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU GROUPE DE TRAVAIL

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

PARTIE I - INFORMATIONS GÉNÉRALES

Le colza (*Brassica napus*) est une brassicacée annuelle à fleurs jaunes issue du croisement naturel entre un chou (*B. oleracea*) et une navette (*B. rapa*). Les principaux pays producteurs de colza sont le Canada, la Chine, l'Inde, l'Allemagne, la France, l'Australie et la Pologne, qui représentent plus de 75 % de la production mondiale. En 2016, cette production était de 68 855 446 tonnes (dont 19 703 194 tonnes pour une surface récoltée de 6 488 049 hectares dans l'Union européenne, FAOSTAT¹) et 24 % du colza cultivé était génétiquement modifié (James, 2016).

Le colza est, avec le tournesol et l'olive, l'une des principales plantes à huile produites en Europe. L'huile de colza est utilisée pour l'alimentation humaine et pour la production de biocarburants. Le tourteau de colza (coproduit de l'extraction de l'huile) est utilisé en alimentation animale, mais il est beaucoup moins énergétique que le tourteau de soja. A l'heure actuelle, toutes les variétés de colza destinées à l'alimentation humaine sont dépourvues d'acide érucique et pauvres en glucosinolates (variétés dites « double zéro »).

Le colza Ms11 a été génétiquement modifié afin d'introduire dans son génome les cassettes d'expression des gènes *barnase* (stérilité mâle), *barstar* (restauration de la fertilité) et *bar* (tolérance au glufosinate-ammonium). Le colza Rf3 a été génétiquement modifié afin d'introduire dans son génome les cassettes d'expression des gènes *barstar* (restauration de la fertilité) et *bar* (tolérance au glufosinate-ammonium). Le colza Ms11 x Rf3 résulte du croisement conventionnel de ces deux colzas.

La demande d'autorisation de mise sur le marché du colza Ms11 (dossier n° EFSA-GMO-BE-2016-138) et la demande de renouvellement de l'autorisation du colza Rf3 (dossier n° EFSA-GMO-RX-004) ont été récemment évaluées par l'Anses (Anses, 2017 et 2018). De nombreuses études fournies dans le présent dossier ont déjà été évaluées à cette occasion. Aussi, le présent avis ne porte que sur les études qui n'ont pas été précédemment évaluées.

¹ <http://faostat3.fao.org/home/F>

PARTIE II - INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

II.1. Identification et caractérisation des dangers

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

Se référer aux avis de l'Anses (2017 et 2018).

II.1.2. Caractérisation moléculaire

II.1.2.1. Informations concernant la modification génétique

Se référer aux avis de l'Anses (2017 et 2018).

II.1.2.2. Informations concernant la plante génétiquement modifiée

Les études fournies dans le présent dossier et qui n'ont pas été précédemment évaluées par l'Anses correspondent à :

1) une analyse bioinformatique actualisée (2017) du site d'insertion de l'ADN-T dans le génome du colza Ms11. Les résultats de cette étude confirment ceux de l'étude de 2016 précédemment expertisée concernant la présence d'un ORF à proximité du site d'insertion, dans la séquence flanquante en 3' de l'insert (Anses, 2017). Par conséquent, la remarque précédemment exprimée concernant l'utilité de réaliser une étude de la transcription de cette région sur les colzas MS11 et N90-740 demeure.

2) une étude de la stabilité structurelle du colza Ms11 x Rf3, réalisée en 2015-2016. Des analyses de type Southern blot ont été réalisées sur le colza Ms11 x Rf3 et sur chacun des deux colzas parentaux. Les profils d'hybridation des colzas Ms11 et Rf3 se retrouvent chez le colza Ms11 x Rf3, ce qui montre que les loci correspondant aux sites d'insertion des ADN-T dans le génome des colzas Ms11 et Rf3 sont hérités de façon stable chez le colza Ms11 x Rf3.

3) deux études, réalisées en 2016 et 2017, consacrées à l'analyse des séquences des inserts et des régions flanquantes en 5' et en 3' des inserts chez le colza Ms11 x Rf3, afin de les comparer avec celles des colzas Ms11 et Rf3. Les séquences obtenues sur le colza Ms11 x Rf3 sont identiques à celles des colzas parentaux, ce qui confirme que les loci correspondant aux sites d'insertion des ADN-T dans le génome des colzas Ms11 et Rf3 sont hérités de façon stable chez le colza Ms11 x Rf3.

4) une analyse des teneurs en protéines Barnase, Barstar et PAT dans différents tissus (plantes entières, racines, inflorescences et graines) prélevés à différents stades de développement de la plante, à l'aide de tests ELISA. Dans cette étude, menée en 2014-2015, les plantes ont été cultivées sur 5 sites aux USA en 2014, avec et sans traitement avec du glufosinate-ammonium. Les résultats sont les suivants :

- la protéine Barnase n'est pas détectable dans les tissus analysés, à l'exception de 3 échantillons de racines du colza Ms11 x Rf3 sur 30 analysés ;
- la protéine Barstar est quantifiable au stade « élancement de la tige principale » dans la plante entière pour le colza Rf3 et dans les racines pour les colzas Ms11 et Ms11 x Rf3. Elle l'est également dans quasiment tous les tissus analysés au stade « début de la floraison ». En revanche, elle n'est pas détectable dans les graines à maturité. Lorsqu'elle est quantifiable, les valeurs mesurées dans le colza Ms11 x Rf3 sont du même ordre de grandeur que celles mesurées dans les colzas parentaux ;
- la protéine PAT est quantifiable dans quasiment tous les tissus analysés et les concentrations mesurées dans le colza Ms11 x Rf3 sont du même ordre de grandeur que celles mesurées dans les colzas parentaux.

Aucune de ces études ne permet de démontrer que le colza Ms11, qui contient à la fois le gène *barnase* (stérilité mâle) et le gène *barstar* (restauration de la fertilité), est mâle stérile. Par conséquent, la réserve formulée à ce sujet dans l'avis de l'Anses (2017) n'est pas levée.

II.1.2.4. Conclusions de la caractérisation moléculaire

Les données expertisées dans le cadre du présent dossier ne permettent pas de lever les réserves précédemment exprimées concernant le colza Ms11 (Anses, 2017). En revanche, elles montrent que les loci correspondant aux sites d'insertion des ADN-T dans le génome des colzas Ms11 et Rf3 sont hérités de façon stable chez le colza Ms11 x Rf3. L'analyse des teneurs en protéines Barnase, Barstar et PAT dans différents tissus prélevés à différents stades de développement de la plante montre que la protéine Barnase n'est pas détectable dans les tissus analysés, à l'exception de quelques échantillons de racines du colza Ms11 x Rf3, et que les teneurs en protéines Barstar et PAT, lorsqu'elles sont quantifiables, sont du même ordre de grandeur dans le colza Ms11 x Rf3 et dans les colzas parentaux.

II.1.3. Evaluation comparative

Le pétitionnaire a fourni une étude relative à l'évaluation comparative du colza Ms11 x Rf3, qui n'a pas été précédemment évaluée par l'Anses.

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

Le colza Ms11 x Rf3 est comparé à juste titre avec le témoin isogénique N90-740, ainsi qu'avec 6 variétés commerciales de référence choisies pour représenter la variabilité des variétés de colza cultivées en Amérique du Nord.

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

Le colza Ms11 x Rf3, la variété témoin et les variétés commerciales (3 variétés par site) ont initialement été cultivés sur 10 sites aux USA et au Canada en 2014. L'un des sites a ensuite été écarté des analyses, suite à des problèmes climatiques (pluies excessives en début de culture) qui ont compromis la réussite de cet essai.

Sur chaque site, le colza Ms11 x Rf3 a été cultivé avec ou sans traitement herbicide avec du glufosinate-ammonium (respectivement T et NT). Chaque modalité (variété témoin, variétés commerciales et variété génétiquement modifiée T et NT) a été répétée quatre fois sur chaque site selon un plan d'expérience en blocs randomisés.

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

Les caractéristiques agronomiques, phénotypiques et de composition sont comparées à l'aide d'analyses de variance (ANOVA) en regroupant les résultats des 9 sites expérimentaux retenus pour les analyses. Les ANOVA sont réalisées avec un modèle linéaire à effets mixtes incluant :

- un effet fixe « génotype », indiquant s'il s'agit du colza Ms11 x Rf3 NT ou T, de la variété témoin ou des variétés commerciales ;
- des effets aléatoires : « site », « bloc dans le site » et « variété commerciale ».

Les données brutes sous format électronique et les programmes de calcul sont fournis. Le pétitionnaire présente également une analyse des interactions entre les génotypes et les sites.

Le modèle statistique utilisé, qui inclut un effet fixe « génotype » et un effet aléatoire « variété commerciale », correspond à celui proposé par le Panel GMO de l'EFSA (2011).

Le colza Ms11 x Rf3 est comparé à la variété témoin par des tests de différence et aux variétés commerciales par des tests d'équivalence. Les erreurs de type 1 retenues par le pétitionnaire sont

de 10 % pour les tests de différence et de 5 % pour les tests d'équivalence. Les résultats des tests statistiques sont interprétés selon l'approche décrite par le Panel GMO de l'EFSA (2010), en classant les variables en 4 catégories selon les résultats des tests d'équivalence et 7 types après combinaison avec les résultats des tests de différence. Lorsque les variances estimées pour les variétés commerciales sont plus petites que celles estimées pour les sites, il n'est pas possible de conclure au test d'équivalence et le pétitionnaire a indiqué « non catégorisé ». C'est le cas du paramètre « Days to Flowering - 10% Remains » (caractérisation agronomique et phénotypique).

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

L'analyse de composition porte uniquement sur la graine crue. Les composés analysés correspondent à ceux du document consensus de l'OCDE (2011).

II.1.3.4. Analyse comparative de la composition

Les mesures de 57 composés parmi les 92 analysés sont utilisables pour les analyses statistiques. L'analyse combinée de l'ensemble des sites d'expérimentation montre que le colza Ms11 x Rf3 est équivalent aux variétés commerciales. La seule exception est la teneur en acide aspartique, qui est classée dans le type 5 (non-différent et plutôt non-équivalent). Toutefois, les valeurs moyennes mesurées sur le colza Ms11 x Rf3 sont toujours comprises dans l'intervalle des valeurs mesurées sur les variétés commerciales, celles fournies par l'OCDE (2011) et celles de la base de données de l'ILSI (2014)².

II.1.3.5. Analyse comparative des caractéristiques agronomiques et phénotypiques

Les caractéristiques agronomiques et phénotypiques ont été évaluées sur 13 paramètres, dont 7 ont pu être utilisés pour les analyses statistiques, les 5 autres ne réunissant pas les conditions d'application de l'ANOVA. Sur la base de ces résultats, le colza Ms11 x Rf3 apparaît équivalent aux variétés commerciales sur le plan agronomique et phénotypique, à l'exception de la tolérance au glufosinate-ammonium.

II.1.3.6. Effets de la transformation

Les principaux produits obtenus à partir des graines de colza sont l'huile et le tourteau. A partir de la récolte d'un site, le pétitionnaire a réalisé une analyse comparative de composition entre le colza Ms11 x Rf3, NT et T, et son témoin isogénique pour les graines crues, le tourteau pressé, le tourteau déshuilé, le tourteau toasté et l'huile brute et raffinée. La teneur de ces produits en protéine PAT a également été mesurée. Il est regrettable que cette étude ne soit pas citée dans le document principal (« Main text »).

Les différents produits issus des deux colzas ont des compositions similaires. Les teneurs en protéine PAT sont respectivement de 111, 504 et 81,9 ng/g de matière sèche dans le tourteau pressé, le tourteau déshuilé et le tourteau toasté pour le colza Ms11 x Rf3 NT et de 231 et 552 ng/g de matière sèche dans le tourteau pressé et le tourteau déshuilé pour le colza Ms11 x Rf3 T. La protéine PAT n'a pas été détectée dans le tourteau toasté issu du colza Ms11 x Rf3 T, ni dans les huiles brutes et raffinées.

II.1.3.7. Conclusions de l'évaluation comparative

L'analyse de composition et la caractérisation agronomique et phénotypique du colza Ms11 x Rf3 montrent qu'à l'exception de la tolérance au glufosinate-ammonium, ce colza peut être considéré comme équivalent à un colza conventionnel.

II.1.4. Toxicologie

II.1.4.1. Analyse des protéines nouvellement exprimées

Se référer aux avis de l'Anses (2017 et 2018).

² www.cropcomposition.org

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

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

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

Aucune analyse n'a été réalisée sur des denrées alimentaires ou des aliments pour animaux dérivés du colza Ms11 x Rf3.

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

Le pétitionnaire a fourni une étude de toxicité sub-chronique de 90 jours sur rongeur réalisée sur le colza Rf3, qui n'a pas été précédemment évaluée par l'Anses. Cette étude a été menée en 2016-2017, selon un protocole s'appuyant sur la ligne directrice OCDE 408 (1998) et en conformité avec les Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL).

Trois groupes de 16 rats mâles et 16 rats femelles, souche Sprague Dawley, ont été nourris avec des régimes alimentaires contenant 15 % (p/p) de tourteaux déshuilés et non dépelliculés obtenus à partir de graines du colza Rf3, d'un témoin non génétiquement modifié de même fonds génétique et d'une variété commerciale conventionnelle. Le pétitionnaire devra préciser si le colza génétiquement modifié a été traité avec l'herbicide auquel il est tolérant. Les analyses réalisées sur les aliments distribués aux 3 groupes d'animaux montrent qu'ils sont équivalents sur le plan nutritionnel et en termes de teneurs en contaminants, notamment en ce qui concerne les résidus de glufosinate-ammonium.

Le nombre d'animaux utilisés correspond aux recommandations de l'Anses (2011) et du Comité scientifique de l'EFSA (2011) en la matière. En revanche, les données brutes sous format électronique et les programmes de calcul ne sont pas fournis. Par ailleurs, le Règlement d'exécution (UE) n° 503/2013, en vigueur pour ce dossier, précise que pour les études de toxicité sub-chronique de 90 jours sur rongeur, « *Il y a lieu d'utiliser, en principe, au moins deux doses d'essai et un échantillon de contrôle négatif. La dose la plus élevée doit être la dose maximale qu'il est possible d'atteindre sans entraîner de déséquilibre nutritionnel ; la dose la plus faible doit toujours contenir une quantité de la denrée alimentaire et/ou de l'aliment pour animaux étudiés supérieure à l'apport attendu chez l'homme ou l'animal cible. L'aliment (denrée alimentaire ou aliment pour animaux) génétiquement modifié analysé doit être en rapport avec le produit destiné à être consommé.* » Or, le pétitionnaire a utilisé une dose unique de 15 % (p/p) de tourteau déshuilé et non dépelliculé, en faisant référence au guide EFSA (2014) pour justifier ce choix, mais ce guide donne 25 % comme valeur de référence pour le tourteau de colza. De plus, la sécurité de l'huile destinée à l'alimentation humaine n'est pas documentée, puisque l'aliment n'en contient pas.

II.1.4.5. Conclusions de l'évaluation toxicologique

Dans son avis du 19 juin 2017, l'Anses concluait : « *Dans l'état actuel du dossier, il n'est pas possible de conclure quant à la sécurité des protéines Barnase, Barstar et PAT et à celle du colza MS11.* » (Anses, 2017). Les éléments fournis dans le présent dossier ne permettent pas de lever ces réserves. Par ailleurs, il n'est pas possible de conclure concernant l'étude de toxicité sub-chronique de 90 jours réalisée sur le colza Rf3. Dans ces conditions, le GT « Biotechnologie » considère que les éléments fournis par le pétitionnaire ne sont pas suffisants pour documenter la sécurité du colza Ms11 x Rf3.

II.1.5. Allergénicité

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

Se référer aux avis de l'Anses (2017 et 2018).

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

Se référer aux avis de l'Anses (2017 et 2018).

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

Se référer aux avis de l'Anses (2017 et 2018) pour ce qui concerne l'évaluation de l'allergénicité des protéines Barnase, Barstar et PAT et des colzas Ms11 et Rf3. Le pétitionnaire n'a pas fourni d'étude relative au colza Ms11 x Rf3. Toutefois, dans la mesure où l'huile de colza raffinée, décolorée et désodorisée, exempte de protéines et donc d'allergènes, est le principal produit utilisé en alimentation humaine, le GT « Biotechnologie » estime que l'allergénicité des produits dérivés du colza Ms11 x Rf3 reste vraisemblablement faible et identique à celle des produits dérivés d'un colza conventionnel.

II.1.6. Evaluation nutritionnelle

Le pétitionnaire a réalisé une évaluation nutritionnelle de graines entières broyées du colza Ms11 x Rf3, d'un témoin isogénique et d'une variété commerciale non génétiquement modifiée dans l'alimentation de poulets à croissance rapide. Il est regrettable que cette étude ne soit pas citée dans le document principal (« Main text »).

Dans cet essai, les graines entières broyées étaient incorporées à 10 % dans les aliments de démarrage (0-7 jours), de croissance (8-21 jours) et de finition (22-42 jours). Des poulets Ross 308 ont été élevés pendant 42 jours en parquets de 10 animaux. Il y avait 7 parquets par sexe et par groupe. L'analyse de composition des différents régimes n'a pas mis en évidence de différence entre les lots. La recherche de résidus de pesticides dans les graines n'a pas révélé de teneur supérieure à la limite de détection des techniques utilisées. L'étude n'a pas mis en évidence d'effet du traitement alimentaire sur les performances de croissance et la mortalité en élevage des poulets, ni sur leur rendement en carcasse ou en viande après abattage.

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

L'huile raffinée étant le principal produit utilisé en alimentation humaine, le pétitionnaire considère que l'exposition est nulle pour l'Homme, puisque les protéines Barstar, Barnase et PAT ne sont pas détectées dans cet aliment (Cf. II.1.3.6.).

Chez l'animal, l'exposition est calculée sur la base des données de l'OCDE (2013). Dans un scénario du « pire des cas », l'exposition maximale est de 40 g de colza Ms11 x Rf3/kg de poids vif/jour, soit 2 375,20 µg de protéine PAT/kg de poids vif/jour et 18,80 µg de protéine Barstar/kg de poids vif /jour pour les bovins en Australie.

II.3 Caractérisation des risques

Le pétitionnaire ne présente pas d'estimation du risque associé à une consommation répétée de produits issus du colza Ms11 x Rf3.

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

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

II.7. Informations complémentaires sur l'innocuité de la denrée alimentaire ou de l'aliment pour animaux génétiquement modifié(e)

Le pétitionnaire a réalisé une revue de la littérature relative au colza Ms11 x Rf3 et aux protéines Barnase, Barstar et PAT pour la période mars 2007 - mars 2017, dont il détaille les modalités et les résultats dans un rapport. Il indique avoir suivi les recommandations de l'EFSA (2010) pour procéder à cette revue systématique.

L'expression utilisée pour la recherche des articles (« *food and feed safety assessment, molecular characterization, and environmental safety assessment of MS11xRF3 Brassica napus and the newly expressed proteins Barnase, Barstar, and PAT/bar* ») a permis de définir des mots-clés et des programmes de recherche pertinents, qui ont été utilisés pour interroger 13 bases de données bibliographiques. Ces bases sont connues et couvrent parfaitement les domaines scientifiques nécessaires à cette revue systématique. Cependant, certaines d'entre elles ne sont pas en libre accès, ce qui ne permet pas de vérifier les résultats des interrogations. Par ailleurs, le pétitionnaire ne précise pas si la recherche a été réalisée uniquement sur le titre, le résumé et/ou les mots-clés ou si elle a porté sur l'ensemble de la publication. Enfin, de nombreux filtres ont été utilisés, ce qui constitue un écart par rapport aux recommandations de l'EFSA (2010).

La recherche d'articles a permis d'identifier 763 publications (39 pour le colza Ms11 x Rf3, 358 pour la protéine Barnase, 233 pour la protéine Barstar et 134 pour la protéine PAT, l'une des publications étant commune aux recherches réalisées sur les protéines Barnase et Barstar). Des critères d'exclusion ont été définis et utilisés pour sélectionner les articles pertinents parmi ces 763 publications. Cette sélection, réalisée sur le titre et le résumé des articles, a conduit à l'exclusion de 749 publications. Les 14 publications retenues ont été analysées en détail et 6 d'entre elles ont été jugées pertinentes. Le pétitionnaire ne précise pas s'il a fait appel à plus de 2 experts pour conduire la sélection des études de manière indépendante, comme le recommande l'EFSA (2010). Il conclut qu'aucune de ces études ne suggère que le colza Ms11 x Rf3 ou les protéines Barnase, Barstar et PAT exprimées dans ce colza pourraient présenter un risque pour la santé humaine et animale ou pour l'environnement.

En conclusion, le GT « Biotechnologie » estime que, malgré les écarts constatés par rapport aux recommandations de l'EFSA (2010), cette revue systématique de la littérature est recevable. Au vu des références présentées dans le dossier, il n'a pas identifié de faits susceptibles d'évoquer un risque sanitaire lié à l'utilisation du colza Ms11 x Rf3 en alimentation animale ou humaine.

Conclusions du Groupe de travail « Biotechnologie »

La caractérisation moléculaire du colza Ms11 x Rf3 montre que les loci correspondant aux sites d'insertion des ADN-T dans le génome des colzas Ms11 et Rf3 sont stables, que la protéine Barnase n'est pas détectable dans les tissus analysés, à l'exception de quelques échantillons de racines du colza Ms11 x Rf3, et que les teneurs en protéines Barstar et PAT, lorsqu'elles sont quantifiables, sont du même ordre de grandeur dans le colza Ms11 x Rf3 et dans les colzas parentaux. En revanche, elle ne permet pas de lever les réserves précédemment exprimées concernant le colza Ms11 (Anses, 2017 et Annexe 1).

L'analyse de composition et la caractérisation agronomique et phénotypique du colza Ms11 x Rf3 montrent qu'à l'exception de la tolérance au glufosinate-ammonium, ce colza peut être considéré comme équivalent à un colza conventionnel. Le potentiel allergénique des produits dérivés de ce colza paraît négligeable. Bien que le pétitionnaire indique qu'une étude d'alimentarité n'est pas nécessaire, compte tenu de la démonstration de l'équivalence, il fournit une étude d'alimentarité réalisée chez le poulet. Elle montre que la valeur nutritionnelle de ce colza n'est pas différente de celle d'un colza conventionnel.

Les éléments fournis dans le présent dossier ne permettent pas de lever les réserves précédemment exprimées concernant la sécurité des protéines Barnase, Barstar et PAT et celle du colza MS11 (Anses, 2017 et Annexe 1). Par ailleurs, il n'est pas possible de conclure concernant l'étude de toxicité sub-chronique de 90 jours réalisée sur le colza Rf3. Par conséquent, le GT « Biotechnologie » considère que les éléments fournis par le pétitionnaire ne sont pas suffisants pour documenter la sécurité du colza Ms11 x Rf3.

Dans ces conditions le GT « Biotechnologie » ne peut pas se prononcer sur la sécurité sanitaire du colza Ms11 x Rf3.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail endosse les conclusions du GT « Biotechnologie » et émet un avis défavorable à la demande d'autorisation de mise sur le marché du colza Ms11 x Rf3 au titre du Règlement (CE) n° 1829/2003. Cet avis défavorable est fondé sur le caractère incomplet ou imprécis du dossier fourni par le pétitionnaire qui, en l'état, ne répond pas pleinement aux exigences du Règlement d'exécution (UE) n° 503/2013. Sachant que des études ou données complémentaires pourraient être versées au dossier à la demande de l'EFSA, le contenu du présent avis ne préjuge pas des conclusions qui pourraient être rendues ultérieurement par l'Anses sur l'ensemble des éléments du dossier.

Dr Roger GENET

MOTS-CLES

OGM, colza Ms11 x Rf3, stérilité mâle, restauration de la fertilité, Barnase, Barstar, tolérance au glufosinate-ammonium, PAT

GMO, Ms11 x Rf3 rapeseed, male sterility, fertility restoration, Barnase, Barstar, glufosinate-ammonium tolerance, PAT

BIBLIOGRAPHIE

- Anses. 2011. 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. Avis de l'ANSES, rapport d'expertise collective, 95 pages.
- Anses. 2017. Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail du 19 juin 2017 relatif à une demande d'autorisation de mise sur le marché, au titre du Règlement (CE) n° 1829/2003, du colza génétiquement modifié MS11, développé pour être tolérant au glufosinate-ammonium et mâle stérile, pour l'importation, la transformation ainsi que l'utilisation en alimentation humaine et animale de cet OGM (dossier n° EFSA-GMO-BE-2016-138).
- Anses. 2018. Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail du 6 avril 2018 relatif à une demande de renouvellement de l'autorisation de mise sur le marché, au titre du Règlement (CE) n° 1829/2003, des colzas génétiquement modifiés Ms8, Rf3 et Ms8 x Rf3, développés pour être tolérants au glufosinate-ammonium et comporter un système de stérilité mâle et de restauration de la fertilité facilitant l'obtention d'hybrides, pour l'importation, la transformation ainsi que l'utilisation en alimentation animale de ces OGM (dossier n° EFSA-GMO-RX-004).

- EFSA. 2010. "Application of systematic review methodology to food and feed safety assessments to support decision making." *EFSA Journal* 8(6): 1637, 90 pp.
- EFSA. 2014. "Explanatory statement for the applicability of the Guidance of the EFSA Scientific Committee on conducting repeated-dose 90-day oral toxicity study in rodents on whole food/feed for GMO risk assessment." *EFSA Journal* 12 (10): 3871, 25 pp.
- EFSA. 2017. "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* 14(4): 1207E, 48 pp.
- EFSA GMO Panel. 2006. "Guidance document of the Scientific Panel on Genetically Modified Organisms for the risk assessment of genetically modified plants and derived food and feed." *EFSA Journal* 99: 1-100.
- EFSA GMO Panel. 2010. "Statistical considerations for the safety evaluation of GMOs." *EFSA Journal* 8(2): 1250, 59 pp.
- EFSA GMO Panel. 2011. "Guidance for risk assessment of food and feed from genetically modified plants." *EFSA Journal* 9(5): 2150, 37 pp.
- EFSA Scientific Committee. 2011. "Guidance on conducting repeated-dose 90-day oral toxicity study in rodents on whole food/feed." *EFSA Journal* 9 (12): 2438, 21 pp.
- James, C. 2016. Global Status of Commercialized Biotech/GM Crops: 2016. ISAAA Brief No. 52. ISAAA: Ithaca, NY.
- NF X50-110:2003 Qualité en expertise - Prescriptions générales de compétence pour une expertise. AFNOR (indice de classement X 50-110).
- OCDE. 1998. "OECD Guideline for the testing of chemicals N°408. Repeated dose 90-day oral toxicity study in rodents." Organization of Economic Cooperation and Development (OECD), Paris (France).
- OCDE. 2011. "Revised consensus document on compositional considerations for new varieties of low erucic acid rapeseed (canola): key food and feed nutrients, anti-nutrients and toxicants" Series on the Safety of Novel Foods and Feeds No. 24. Organization of Economic Cooperation and Development (OECD), Paris (France).
- OCDE. 2013. "Guidance Document on Residues in Livestock". Series on Pesticides No. 73. Organization of Economic Cooperation and Development (OECD), Paris (France).
- 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 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.

ANNEXE 1

Rappel des réserves précédemment exprimées concernant le colza Ms11 (Anses, 2017) :

« Les éléments présentés dans le dossier concernant la caractérisation moléculaire du colza MS11 permettent de caractériser ce colza et ne sont pas évocateurs d'un risque lié à son utilisation en alimentation animale ou humaine. Toutefois, ils ne montrent pas que ce colza est mâle stérile. Par ailleurs, il serait utile que le pétitionnaire réalise une étude de la transcription de la région située en 3' de l'insert, afin de vérifier si l'expression de l'ORF qui s'y trouve est modifiée suite à l'insertion de l'ADN-T. »

« La seule référence aux études de toxicité sur des rongeurs par administration unique se trouve dans le document consacré à l'évaluation de l'exposition et ne concerne que la protéine PAT. Il est donc nécessaire que le pétitionnaire fournisse tous les résultats disponibles et les références associées pour les différentes protéines nouvellement exprimées dans le colza MS11.

Par ailleurs, il fournit 3 études de toxicité orale (gavage) sur 28 jours chez la souris, l'une menée avec la protéine Barnase (doses utilisées : 0,95 ; 2,85 et 9,50 mg/kg p.c./jour), la deuxième avec la protéine Barstar (doses utilisées : 1, 3 et 10 mg/kg p.c./jour) et la troisième avec un mélange des deux protéines (doses utilisées : 2, 6 et 20 mg/kg p.c./jour). Des différences statistiquement significatives sont observées entre les groupes traités et témoins des deux premières études :

- dans celle menée avec la protéine Barnase : augmentation du poids absolu et relatif du thymus chez les femelles et du poids relatif de l'épididyme chez les mâles à la dose la plus élevée, et diminution du poids absolu et relatif de la prostate chez les mâles à la dose la plus faible. Ces modifications ne sont pas accompagnées d'altérations histologiques des organes ;
- dans celle menée avec la protéine Barstar : diminution du poids des vésicules séminales à la plus forte dose, et à la dose la plus faible, atrophie des vésicules séminales chez les mâles et augmentation du poids du cœur chez les femelles, sans relation avec la dose.

Pour la protéine Barnase, les modifications pondérales du thymus et de l'épididyme sont sans traduction histologique. La diminution du poids de la prostate est la conséquence d'une valeur très faible (outlier) chez un seul animal. En l'absence des données historiques du centre investigateur, le GT « Biotechnologie » n'est pas en mesure de se prononcer sur la signification biologique des variations de poids du thymus et des vésicules séminales.

L'étude associant les deux protéines ne met pas en évidence de différence statistiquement significative.

Enfin, si une (des) étude(s) de toxicité orale (gavage) sur 28 jours chez la souris a (ont) été menée(s) avec la protéines PAT, les résultats et les références associées devront être rappelés dans le dossier. »

« Une étude de toxicité sub-chronique de 90 jours sur rongeur a été menée en 2015-2016, selon un protocole s'appuyant sur la ligne directrice OCDE 408 (1998) et en conformité avec les Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL).

Trois groupes de 16 rats mâles et 16 rats femelles, lignée Sprague Dawley, ont été nourris avec des régimes alimentaires contenant 15 % (p/p) de tourteaux déshuilés et non dépelliculés obtenus à partir de graines du colza MS11, du témoin isogénique N90-740 et d'une variété commerciale non génétiquement modifiée. Le pétitionnaire devra préciser si le colza génétiquement modifié a été traité avec l'herbicide auquel il est tolérant. Les analyses réalisées sur les aliments distribués aux 3 groupes d'animaux montrent qu'ils sont équivalents sur le plan nutritionnel et en termes de teneurs en contaminants, notamment en ce qui concerne les résidus de glufosinate-ammonium.

Le nombre d'animaux utilisés correspond aux recommandations de l'Anses (2011) et du Comité scientifique de l'EFSA (2011) en la matière. En revanche, les données brutes sous format électronique et les programmes de calcul ne sont pas fournis. Par ailleurs, le Règlement d'exécution (UE) n° 503/2013, en vigueur pour ce dossier, précise que pour les études de toxicité sub-chronique de 90 jours sur rongeur, « Il y a lieu d'utiliser, en principe, au moins deux doses d'essai et un échantillon de contrôle négatif. La dose la plus élevée doit être la dose maximale qu'il est possible d'atteindre sans entraîner de déséquilibre nutritionnel ; la dose la plus faible doit toujours contenir une quantité de la denrée alimentaire et/ou de l'aliment pour animaux étudiés supérieure à l'apport attendu chez l'homme ou l'animal cible. L'aliment (denrée alimentaire ou aliment pour animaux) génétiquement modifié analysé doit être en rapport avec le produit destiné à être consommé. » Or, le pétitionnaire a utilisé une dose unique de 15 % (p/p) de tourteau déshuilé et non dépelliculé, en faisant référence au guide EFSA (2014) pour justifier ce choix, mais ce guide donne 25 % comme valeur de référence pour le tourteau de colza. De plus, la sécurité de l'huile destinée à l'alimentation humaine n'est pas documentée, puisque l'aliment n'en contient pas. »