

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 28 juillet 2014

AVIS

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

relatif à une demande de mise sur le marché, au titre du règlement (CE) n° 1829/2003 relatif aux denrées et aux aliments pour animaux génétiquement modifiés, du soja génétiquement modifié MON87769 x MON89788, développé pour avoir un profil modifié en acides gras et être tolérant au glyphosate, pour l'importation, la transformation ainsi que l'utilisation en alimentation humaine et animale de cet OGM (dossier n° EFSA-GMO-NL-2010-85)

L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.

L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.

Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.

Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L.1313-1 du code de la santé publique).

Ses avis sont rendus publics.

L'Anses a été saisie le 27 mai 2014 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 de mise sur le marché, au titre du règlement (CE) n° 1829/2003 relatif aux denrées et aux aliments pour animaux génétiquement modifiés, du soja génétiquement modifié MON87769 x MON89788, développé pour avoir un profil modifié en acides gras et être tolérant au glyphosate, pour l'importation, la transformation ainsi que l'utilisation en alimentation humaine et animale de cet OGM (dossier n° EFSA-GMO-NL-2010-85).

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 Etats-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.

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise - Prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) ».

L'expertise collective a été effectuée par le Groupe de Travail (GT) « Biotechnologie », réuni le 17 juillet 2014. L'évaluation du dossier se base sur les lignes directrices de l'EFSA¹ et ² et sur les éléments complémentaires jugés nécessaires par les experts du GT « Biotechnologie ».

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

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU GROUPE DE TRAVAIL

Information générale

Le soja est une culture des zones chaudes à semi-tropicales. Les principaux pays producteurs sont les USA, l'Argentine, le Brésil, l'Inde et la Chine, qui représentent plus de 90 % de la production mondiale. En 2012, la production européenne de soja était de 960.881 tonnes pour une surface récoltée de 432.856 hectares (FAOSTAT³). Au niveau mondial, 81 % du soja cultivé était génétiquement modifié en 2012⁴.

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

Ce dossier correspond à une première demande d'autorisation de mise sur le marché pour l'importation et l'utilisation en alimentation humaine et animale des sojas génétiquement modifiés MON87769 x MON89788. Il ne concerne pas leur mise en culture.

Le soja MON87769 x MON89788 est issu du croisement conventionnel entre les sojas génétiquement modifiés MON87769 et MON89788. Les caractères agronomiques introduits dans les sojas MON87769 x MON89788 sont une modification du profil en acide gras des graines et la tolérance au glyphosate. Il convient de rappeler que si ce soja venait à être importé, il devrait satisfaire à la réglementation relative à l'utilisation des produits phytosanitaires sur ce type de plantes.

Le soja MON87769, génétiquement modifié pour permettre d'enrichir les graines et l'huile dérivée en SDA (acide stéaridonique, C18:4 n-3), a été évalué par l'Afssa en 2010 (saisine 2010-SA-0046). Dans son avis du 11 mai 2010, l'Agence conclut que :

"Concernant les données de sécurité relatives à la présence des protéines nouvellement exprimées PjΔ6D et NcΔ15D, l'Afssa considère que les doses utilisées dans les études de toxicité aiguës sont très inférieures aux doses habituellement mises en œuvre dans une telle étude. Cependant, au regard des résultats de l'ensemble des études dont ceux de l'étude de toxicité sub-chronique de 90 jours chez le rat réalisée à partir des tourteaux de soja, l'Afssa considère que

¹ Guidance for risk assessment of food and feed from genetically modified plants, The EFSA Journal 2011; 9(5): 2150.

² Guidance document of the Scientific Panel on Genetically Modified Organisms for the risk assessment of genetically modified plants and derived food and feed, The EFSA Journal 2006; 99: 1-100.

³ <http://faostat.fao.org/>

⁴ James C (2012). Global Status of Commercialized Biotech/GM Crops: 2012. ISAAA Brief No. 44. ISAAA: Ithaca, NY.

cette fraction délipidée de la graine destinée à l'alimentation animale, présente le même niveau de sécurité sanitaire que le tourteau issu de la graine de soja témoin ou de soja conventionnel.

La sécurité de la graine du soja MON87769 dans sa globalité ne peut être évaluée en l'absence d'une étude de toxicité sub-chronique de 90 jours réalisée sur un matériel végétal comprenant la fraction lipidique (ex. graine entière toastée non délipidée) dont la composition est modifiée par rapport au témoin.

Concernant l'huile issue de la graine de soja MON87769, sa composition est modifiée et contient des acides gras supplémentaires (SDA, GLA, trans SDA et trans ALA) absents dans l'huile issue du soja conventionnel. Aucune huile ou aliment consommé à ce jour, ne contient des teneurs en SDA aussi élevées que l'huile proposée par le pétitionnaire. En effet, l'huile d'Echium autorisée contient environ 10 % de SDA, soit deux à trois fois moins que l'huile issue du soja MON87769. De ce fait, l'Afssa estime que l'huile issue du soja MON 87769 doit être considérée comme un nouvel ingrédient destiné à l'alimentation humaine et évaluée, en conséquence, selon le règlement 258/97/CE relatif aux nouveaux aliments et nouveaux ingrédients.

En particulier, l'Afssa estime que, pour évaluer la sécurité d'utilisation de l'huile issue du soja MON87769 dans les conditions proposées, le dossier devrait notamment comporter les éléments suivants :

- les différents procédés d'extraction et de raffinage ainsi que leurs conséquences sur la stabilité des acides gras ;*
- la liste précise des produits vecteurs et des données de stabilité de l'huile dans ces aliments ;*
- des données sur le devenir métabolique du SDA. Une éventuelle accumulation d'acide stéaridonique devrait être étudiée dans les cas des niveaux d'apport élevés en SDA et/ou en ses dérivés EPA et DHA ;*
- les effets des isomères trans du SDA ;*
- une évaluation des modifications en acide gras des produits issus des animaux ayant consommé la graine de soja MON87769 ou ses dérivés ;*
- des études sur la sécurité de consommation du SDA à un niveau de 5 g/jour, correspondant au niveau d'apport maximal estimé suite à l'incorporation de l'huile dans l'alimentation, ce niveau étant nettement supérieur aux 1,9 g/jour considérés comme sans risque par l'Afssa (Afssa, 2007) ;*
- des études de simulation des niveaux de consommation de SDA prenant en compte l'enrichissement des produits animaux en SDA attendu suite à l'incorporation de graine de soja MON87769 dans leur alimentation ;*
- des études de simulation des niveaux de consommation de SDA réalisées chez l'enfant dans la mesure où un certain nombre d'aliments vecteurs leur serait destiné, notamment par rapport au risque de déséquilibre de la balance entre les apports en acide arachidonique (C20:4 n-6) et en EPA."*

Après la consultation des états membres, l'EFSA a poursuivi son évaluation et son comité d'experts « GMO panel » a rendu un avis le 9 avril 2014⁵. Celui ci conclut qu'il est improbable que le soja MON87769 ait un effet néfaste pour la santé et recommande un suivi post-mise sur le marché, étant donné que l'utilisation de l'huile dérivée du soja MON87769 entraînera une consommation plus élevée de SDA.

Le soja MON89788 a été évalué en 2007 par l'Afssa (saisine 2007-SA-0187). Dans son avis du 6 août 2007, l'Agence conclut qu'elle "ne peut pas se prononcer sur la sécurité sanitaire des produits dérivés du soja MON89788" du fait de l'absence dans le dossier des données expérimentales de

⁵ EFSA Panel on Genetically Modified Organisms (GMO), 2014. Scientific Opinion on application (EFSA-GMO-UK-2009-76) for the placing on the market of soybean MON 87769 genetically modified to contain stearidonic acid, for food and feed uses, import and processing under Regulation (EC) No 1829/2003 from Monsanto. EFSA Journal 2014;12(5):3644, 41 pp.

l'étude de toxicité sub-chronique de 90 jours chez le rat. Le pétitionnaire a ensuite fourni ces données à l'EFSA, qui a estimé dans son avis du 2 juillet 2008⁶ que cette étude permettait de conclure que les sojas MON89788 étaient aussi sûrs que la variété de référence A3244. Ce soja a de nouveau été évalué par l'Afssa en 2009 et par l'Anses en 2012, dans le cadre de l'évaluation du soja génétiquement modifié MON87701 x MON89788, qui a reçu un avis favorable le 4 avril 2012 (saisine 2012-SA-0061). Il a ensuite bénéficié d'avis favorables de l'Agence lors de l'évaluation des sojas MON87705 x MON89788 (saisine 2012-SA-0245, avis du 18 janvier 2013) et MON87708 x MON89788 (saisine 2013-SA-0191, avis du 30 décembre 2013).

Le soja MON89788 bénéficie d'autorisations pour la culture et l'utilisation en alimentation humaine et animale dans plusieurs pays depuis 2007. Dans l'Union Européenne, il est autorisé pour l'utilisation en alimentation humaine et animale depuis le 4 décembre 2008.

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

A. Identification et caractérisation du danger

A.1 Information relative aux plantes parentales

Le soja génétiquement modifié MON87769 x MON89788, soumis à la présente saisine, est issu du croisement conventionnel entre les sojas MON87769 et MON89788. L'hybride F₁ a été autofécondé jusqu'à la génération F₄.

Les fonds génétiques des sojas MON87769 et MON89788 sont respectivement A3525 et A3244. Les variétés A3525 et A3244 sont similaires sur le plan génétique, car A3525 est une descendance de la variété A3244 croisée avec la variété A3469. A3525 est une variété commerciale qui a été largement utilisée aux USA.

A.2 Caractérisation moléculaire

A.2.1 Information relative à la modification génétique

A.2.1.1 Description des méthodes utilisées pour créer la modification génétique

Le soja génétiquement modifié MON87769 x MON89788 a été obtenu par croisement conventionnel des sojas MON87769 et MON89788. Ces sojas ont été développés par transformation de tissus méristématiques à l'aide d'*Agrobacterium tumefaciens*, souche ABI.

A.2.1.2 Source et caractérisation des acides nucléiques utilisés pour la transformation

Les ADN-T contenus dans le soja MON87769 x MON89788 proviennent des lignées parentales et contiennent les cassettes d'expression des gènes *Pj.D6D*, *Nc.Fad3* et *cp4 epsps*.

Les gènes *Pj.D6D* et *Nc.Fad3* codent respectivement la désaturase delta-6 (*PjΔ6D*) de la primevère (*Primula juliae*) et la désaturase delta-15 (*NcΔ15D*) du champignon *Neurospora crassa*. Ces enzymes sont impliquées dans les voies de biosynthèses de l'acide γ -linoléinique (GLA, C18:3 n-6) et de l'acide stéaridonique (SDA, C18:4 n-3). La modification génétique conduit à une production de SDA qui atteint 20 à 30 % des acides gras dans la graine du soja MON87769 x MON89788.

Le gène *cp4 epsps* code une 5-enolpyruvylshikimate-3-phosphate synthase (EPSPS) isolée d'*Agrobacterium sp.* strain CP4. La protéine CP4 EPSPS confère la tolérance au glyphosate. Le

⁶ Opinion of the Scientific Panel on Genetically Modified Organisms on an application (Reference EFSA-GMO-NL-2006-36) for the placing on the market of glyphosate-tolerant soybean MON89788 for food and feed uses, import and processing under Regulation (EC) 1829/2003 from Monsanto, The EFSA Journal (2008) 758, 1-23.

gène introduit dans le soja MON87769 x MON89788 code une protéine constituée d'un peptide d'adressage au chloroplaste fusionné à l'extrémité N-terminale de la CP4 EPSPS.

A.2.1.3 Nature et source du vecteur utilisé incluant les séquences nucléiques destinées à être insérées

Aucun vecteur de transformation n'a été utilisé pour générer le soja génétiquement modifié MON87769 x MON89788.

A.2.2 Information relative à la plante GM

A.2.2.1 Description générale du ou des caractère(s) et des caractéristiques introduits ou modifiés

Les caractères agronomiques introduits dans le soja MON87769 x MON89788 sont un enrichissement des graines en SDA et la tolérance au glyphosate.

A.2.2.2 Information sur les séquences effectivement insérées/supprimées ou altérées

Les séquences effectivement insérées dans les lignées parentales ont déjà été analysées précédemment. Ces sojas contiennent chacun une copie unique de l'ADN-T entier et non remanié.

L'analyse par Southern Blot de l'ADN génomique du soja MON87769 x MON89788 a été réalisée sur des plantes de la génération F₄. Elle confirme la présence des ADN-T issus des sojas parentaux. La structure de ces insertions apparaît identique à celle des lignées parentales. Aucune nouvelle donnée de séquence n'a été générée. Seules les analyses bioinformatiques des séquences (inserts et jonctions) des deux sojas parentaux ont été mises à jour en 2013. Pour chaque parent, l'insertion des ADN-T ne génère pas de nouveau cadre de lecture présentant une certaine homologie avec une toxine, un allergène ou une protéine biologiquement active. Aucun gène ou ORF de soja ne semble avoir été interrompu par cette insertion.

A.2.2.3 Information sur l'expression des séquences modifiées ou insérées

Les niveaux d'expression des protéines PjΔ6D, NcΔ15D et CP4 EPSPS ont été analysés par des tests ELISA et des analyses de type western blot dans les graines et le fourrage du soja MON87769 x MON89788 traité avec du glyphosate. Ils sont similaires à ceux des lignées parentales.

A.2.2.4 Stabilité génétique de la séquence insérée ou modifiée et stabilité phénotypique de la plante GM

L'analyse moléculaire du soja MON87769 x MON89788 réalisée sur les plantes de la génération F₄ montre une organisation identique à celle des sojas parentaux.

A.2.3 Conclusions

Les éléments présentés dans le dossier relatifs à la caractérisation moléculaire du soja génétiquement modifié MON87769 x MON89788 ne soulèvent pas de problème particulier lié à la consommation de ce soja.

A.3 Evaluation comparative

A.3.1 Critères de sélection des comparateurs

Le soja génétiquement modifié MON87769 x MON89788 est issu du croisement conventionnel entre les sojas MON87769 et MON89788. L'hybride F₁ a été autofécondé jusqu'à la génération F₄. Les fonds génétiques des sojas MON87769 et MON89788 sont respectivement A3525 et A3244.

Le soja MON87769 x MON89788 de la génération F₃ (fourrage et graines) est comparé avec la

variété témoin A3525 et des variétés commerciales (15 et 12 variétés pour l'analyse de composition et l'analyse des caractéristiques agronomiques et phénotypiques, respectivement), choisies pour représenter la variabilité génétique, phénotypique, agronomique et de composition chimique des variétés de soja.

A.3.2 Expérimentation au champ : dispositif expérimental et analyse statistique

A.3.2.1 Dispositif expérimental

Pour l'analyse de composition, le soja MON87769 x MON89788 et la variété A3525 ont été cultivés sur 5 sites aux USA en 2007, de même que les 15 variétés commerciales (3 variétés par site). Le soja génétiquement modifié a été traité avec du glyphosate. Chaque modalité (variété témoin, variétés commerciales et variété génétiquement modifiée traitée avec du glyphosate) a été répétée trois fois sur chaque site selon un plan d'expérience en blocs randomisés.

Les caractéristiques de ce plan d'expérience, qui ne comporte pas la modalité "variété génétiquement modifiée non traitée avec du glyphosate", ne respectent pas les recommandations de l'EFSA (2006) en vigueur pour ce dossier.

Pour l'analyse des caractéristiques agronomiques et phénotypiques, le soja MON87769 x MON89788 et la variété A3525 ont été cultivés sur 5 sites en Argentine en 2007-2008, de même que les 12 variétés commerciales (4 variétés par site). Le soja génétiquement modifié a été cultivé sans traitement avec du glyphosate. Chaque modalité (variété témoin, variétés commerciales et variété génétiquement modifiée non traitée avec du glyphosate) a été répétée trois fois sur chaque site selon un plan d'expérience en blocs randomisés.

Les caractéristiques de ce plan d'expérience, qui ne comporte pas la modalité "variété génétiquement modifiée traitée avec du glyphosate", ne respectent pas les recommandations de l'EFSA (2006) en vigueur pour ce dossier.

A.3.2.2 Analyse statistique

Les caractéristiques phénotypiques, agronomiques et de composition sont comparées à l'aide d'analyses de variance réalisées site par site puis en regroupant les résultats de tous les sites expérimentaux. Le soja MON87769 x MON89788 est comparé à la variété témoin A3525 par des tests de différence. Une ANOVA à effets mixtes est réalisée, incluant :

- un effet fixe "génotype" (indiquant s'il s'agit du soja MON87769 x MON89788, de la variété témoin ou des variétés commerciales),
- des effets aléatoires : "site", "bloc dans le site", et "interaction génotype/site".

L'erreur de type 1 retenue par le pétitionnaire est de 5 %.

Le pétitionnaire ne réalise pas de tests d'équivalence mais compare les valeurs obtenues pour le soja MON87769 x MON89788 avec des plages de valeurs obtenues sur les variétés commerciales :

- pour l'analyse de composition, les variétés commerciales sont utilisées pour calculer un intervalle de confiance pour chaque paramètre, qui comprend 99 % des données avec une confiance de 95 %.
- pour l'analyse des caractéristiques agronomiques et phénotypiques, les variétés commerciales sont utilisées pour calculer une plage (minimum-maximum) pour chaque paramètre.

Les données sont aussi comparées à celles de la littérature et de la base de données de composition de l'ILSI (2008).

L'EFSA préconise depuis 2011 l'utilisation d'un modèle statistique incluant un effet aléatoire « variété commerciale » et la réalisation de tests d'équivalence. Les études, antérieures à 2011, ne répondent pas à ces recommandations.

A.3.3 Analyse de composition

L'analyse de composition porte uniquement sur la graine crue et le fourrage. Aucune donnée n'est fournie sur les produits dérivés du soja MON87769 x MON89788. Les mesures de 49 composés (42 dans les graines et 7 dans les fourrages) parmi les 75 analysés sont utilisables pour les analyses statistiques.

Analyse de la graine crue :

L'analyse combinée de l'ensemble des sites d'expérimentation de 2007 montre que le soja MON87769 x MON89788 présente des différences significatives avec la variété témoin A3525 :

- les teneurs de 16 acides aminés (sur les 18 mesurés) et la teneur en protéines sont plus élevées dans le soja MON87769 x MON89788 que dans le témoin. Toutefois, les valeurs sont comprises dans les intervalles de confiance calculés pour les variétés commerciales et les différences avec la variété témoin sont faibles.
- comme attendu, le soja MON87769 x MON89788 présente des teneurs élevées en GLA et SDA. La présence de *trans*-ALA et de *trans*-SDA est également observée. Les teneurs de ces quatre acides gras, qui ne sont pas détectés dans la variété témoin, sont proches de celles qui avaient été mesurées dans les graines du soja parental MON87769.
- les teneurs de 8 autres acides gras sur les 34 analysés sont également différentes entre le soja MON87769 x MON89788 et le soja témoin. Pour l'acide linoléique et l'acide linoléique, elles ne sont pas comprises dans l'intervalle de confiance calculé pour les variétés commerciales.
- les teneurs en lipides totaux et vitamine E du soja MON87769 x MON89788 sont supérieures à celle du témoin et sa teneur en carbohydrates, calculée par différence, est donc inférieure.
- parmi les 5 facteurs antinutritionnels et les 3 isoflavones mesurés, 3 présentent des différences significatives. La teneur en acide phytique du soja MON87769 x MON89788 est supérieure à celle du témoin, mais la différence est faible, alors que les teneurs en daidzéine et génistéine sont nettement inférieures à celles du soja témoin.

Analyse du fourrage :

L'analyse combinée de l'ensemble des sites d'expérimentation montre que les teneurs en fibres, carbohydrates, minéraux et protéines du fourrage sont comparables entre le soja MON87769 x MON89788 et le témoin. Des différences significatives sont mises en évidence pour la teneur en eau et la teneur en lipides. Toutefois, ces valeurs restent comprises dans l'intervalle des valeurs mesurées pour les variétés commerciales, pour lesquelles les valeurs moyennes pour l'ensemble des sites ne sont pas présentées dans le dossier.

A.3.4 Caractéristiques agronomiques et phénotypiques

Les caractéristiques agronomiques et phénotypiques ont été évaluées sur 11 paramètres et en réponse à 6 stress abiotiques et 12 stress biotiques. Le soja MON87769 x MON89788 ne se différencie pas du témoin et des variétés commerciales. Il existe une différence sur la hauteur des plantes, mais la valeur moyenne mesurée sur le soja MON87769 x MON89788 reste dans la plage des valeurs mesurées sur les variétés commerciales.

A.3.5 Effets de la transformation de la plante en sous-produits

Le pétitionnaire affirme que les produits issus du soja MON87769 x MON89788 ne devraient pas être différents de ceux issus de soja conventionnel mais ne présente aucune analyse des produits transformés.

A.3.6 Conclusion

L'analyse de composition du soja MON87769 x MON89788 traité avec du glyphosate ne met pas en évidence de différence significative entre ce soja et les variétés conventionnelles pour le fourrage. Il existe par contre des différences significatives de composition des graines sur

plusieurs composés en plus de ceux attendus du fait de la transformation génétique. Aucune analyse n'a été réalisée sur les produits issus du soja MON87769 x MON89788.

La caractérisation phénotypique et agronomique du soja MON87769 x MON89788, réalisée sans traitement avec du glyphosate, ne met pas en évidence de différence significative entre ce soja et les variétés conventionnelles.

A.4 Evaluation toxicologique

A.4.1 Lignes directrices normalisées des tests de toxicité

La toxicité potentielle du soja génétiquement modifié MON87769 x MON89788 n'a été évaluée qu'à partir d'analyses et de tests réalisés sur les protéines Pj Δ 6D, Nc Δ 15D et CP4 EPSPS.

A.4.2 Evaluation des protéines nouvellement produites

Les analyses bioinformatiques ne montrent aucune homologie entre les protéines Pj Δ 6D, Nc Δ 15D et CP4 EPSPS et des toxines connues. Ces protéines ont fait l'objet de tests de toxicité aiguë sur des rongeurs par administration unique. Aucun effet toxique n'a été observé aux doses testées (4,66 mg/kg, 37,3 mg/kg et 572 mg/kg pour les protéines Pj Δ 6D, Nc Δ 15D et CP4 EPSPS respectivement).

A.4.3 Evaluation des nouveaux constituants

L'analyse de composition du soja MON87769 x MON89788 n'a pas mis en évidence de nouveaux constituants exceptés les acides gras GLA, SDA, *trans*-ALA et *trans*-SDA, qui n'ont pas fait l'objet d'une évaluation toxicologique.

A.4.4 Evaluation des constituants des denrées alimentaires et aliments pour animaux dont les niveaux sont altérés

Aucune analyse n'a été réalisée sur les produits issus du soja MON87769 x MON89788.

A.4.5 Evaluation de l'aliment dérivé de plante GM (denrées alimentaires et/ou aliments pour animaux)

Aucune étude de toxicité sub-chronique de 90 jours sur rongeur n'a été réalisée sur le soja MON87769 x MON89788.

A.4.6 Conclusion

Le dossier présenté par le pétitionnaire pour le soja génétiquement modifié MON87769 x MON89788 ne comporte pas d'étude de toxicité sub-chronique de 90 jours sur rongeur. Ceci est conforme aux recommandations de l'EFSA (2006) si l'équivalence de composition est démontrée par rapport à la variété témoin, ce qui n'est pas le cas dans ce dossier.

Des études de toxicité sub-chronique de 90 jours avaient été réalisées sur chacun des deux sojas parentaux. Toutefois, ces études portaient sur le tourteau délipidé, ce qui ne permet pas de documenter la sécurité de l'huile, dont la composition est modifiée.

Le pétitionnaire a présenté un argumentaire sur l'absence d'interactions entre les protéines nouvellement exprimées dans le soja MON87769 x MON89788, aux niveaux génomique et protéique.

A.5 Evaluation de l'allergénicité

A.5.1 Evaluation de l'allergénicité des protéines nouvellement produites

Le potentiel allergénique des protéines Pj Δ 6D, Nc Δ 15D et CP4 EPSPS a été évalué selon les

recommandations de la Commission du Codex Alimentarius (2003)⁷ :

- 1) absence d'allergénicité de la source des protéines Pj Δ 6D, *Primula julia*, Nc Δ 15D, *Neurospora crassa* et CP4 EPSPS, *Agrobacterium sp.* strain CP4.
- 2) absence d'homologies de séquence entre les trois protéines, Pj Δ 6D, Nc Δ 15D et CP4 EPSPS, et les allergènes avérés d'une banque de séquences lorsque la recherche est effectuée avec l'algorithme FASTA et des fenêtres glissantes de 80 et 8 résidus.
- 3) faible résistance des protéines Pj Δ 6D, Nc Δ 15D et CP4 EPSPS à la protéolyse digestive.
- 4) très faible teneur en protéines Pj Δ 6D, Nc Δ 15D et CP4 EPSPS des graines du soja MON87769 x MON89788.

L'ensemble de ces résultats suggère que le potentiel allergénique des protéines Pj Δ 6D, Nc Δ 15D et CP4 EPSPS exprimées dans le soja MON87769 x MON89788 est extrêmement faible.

A.5.2. Evaluation de l'allergénicité de l'aliment dérivé de plante GM

Le soja est inscrit dans les allergènes à étiquetage obligatoire (directive de l'EFSA). Les allergies alimentaires au soja et produits dérivés (« lait de soja » principalement), ou sous forme d'allergènes cachés (préparations alimentaires), sont assez fréquentes et parfois graves. Ainsi, en 2009-2010, le Réseau français d'Allergo-Vigilance (RAV) a recensé 9 cas d'allergie sévère (nécessitant un traitement d'urgence) au soja. De nombreux allergènes ont été identifiés dans les graines de soja et certains d'entre eux sont des allergènes majeurs (allergènes dont les IgE correspondantes sont présentes chez plus de la moitié des patients allergiques au soja).

Dans ce cas de figure, où la plante (soja) est elle-même un allergène reconnu, l'EFSA recommande au pétitionnaire de procéder à une analyse de l'allergénicité de la plante génétiquement modifiée et de son comparateur à l'aide de sérums de patients allergiques, afin de déceler une éventuelle modification de l'allergénicité induite par l'introduction du ou des transgène(s) (augmentation de la synthèse de certains allergènes par exemple). Ce type d'expériences a été réalisé sur les événements parentaux MON87769 et MON89788. Considérant que le potentiel allergénique de ces deux sojas est comparable à celui des sojas conventionnels, le pétitionnaire estime qu'il n'y a aucune raison de penser que l'hybridation qui a permis d'obtenir le soja MON87769 x MON89788 ait pu modifier l'allergénicité de ce soja par rapport aux sojas parentaux. Il considère donc qu'une analyse du potentiel allergénique de ce soja à l'aide de sérums de patients allergiques au soja n'est pas nécessaire.

Les considérations du pétitionnaire sont recevables mais restent à démontrer. Il conviendrait d'effectuer quelques tests de comparaison du soja MON87769 x MON89788 avec les sojas parentaux et des sojas conventionnels par SDS-PAGE 1D ou 2D suivie de western blots avec des sérums de patients allergiques. Cela permettrait de vérifier que le nombre de fractions protéiques IgE-réactives n'est pas modifié et que l'intensité de l'IgE-réactivité des fractions réactives est similaire.

A.5.3 Propriétés adjuvantes

Les analyses bioinformatiques ne montrent aucune homologie entre les protéines Pj Δ 6D, Nc Δ 15D et CP4 EPSPS et les toxines et protéines de deux banques de séquences. D'autre part, le caractère adjuvant de ces trois protéines n'a jamais été rapporté. Enfin, la faible teneur en Pj Δ 6D, Nc Δ 15D et CP4 EPSPS du soja MON87769 x MON89788 et leur sensibilité aux protéases digestives sont *a priori* incompatibles avec un éventuel effet adjuvant significatif dans le cadre d'un apport alimentaire modéré en soja génétiquement modifié. L'huile, qui ne contient pratiquement aucune trace de protéines, ne constitue pas une source d'exposition aux protéines Pj Δ 6D, Nc Δ 15D et CP4 EPSPS.

⁷ Codex Alimentarius Commission (2003) Guideline for the conduct of food safety assessment of foods derived from recombinant-DNA plants, *Codex*, CAC/GL 45-2003, 1-13.

A.5.4 Conclusion

Sur la base des éléments fournis dans le dossier, le potentiel allergénique des protéines Pj Δ 6D, Nc Δ 15D et CP4 EPSPS exprimées dans le soja MON87769 x MON89788 paraît extrêmement faible. Leur expression dans ce soja ne modifie apparemment pas l'allergénicité de ses graines par rapport à l'allergénicité naturelle des graines de soja. Les protéines Pj Δ 6D, Nc Δ 15D et CP4 EPSPS ne partagent aucune homologie de séquence avec des protéines à propriétés adjuvantes (toxines) et des propriétés adjuvantes n'ont jamais été rapportées pour ces trois protéines. Enfin, l'huile, préparée à chaud, blanchie et désodorisée, ne renferme pratiquement aucune trace de protéines.

A.6 Evaluation nutritionnelle

A.6.1 Evaluation nutritionnelle des denrées alimentaires dérivées de PGM

Le pétitionnaire n'a pas réalisé d'évaluation nutritionnelle des denrées alimentaires dérivées du soja MON87769 x MON89788, estimant avoir démontré l'équivalence de composition de ce soja avec la variété témoin A3525. Il rapporte plusieurs études de consommation de différentes quantités de SDA et GLA sans apparition d'effets délétères chez l'homme et les animaux. Cependant, il n'y a pas d'étude concernant la consommation de *trans*-SDA et des effets négatifs sur le métabolisme lipidique ont été observés chez l'homme lorsque l'apport de *trans*-ALA dépasse 0,6 % de l'apport énergétique total (EFSA, 2014⁸).

A.6.2. Evaluation nutritionnelle des aliments pour animaux dérivés de PGM

Une étude d'alimentarité a été réalisée sur 800 poulets Cobb 500 (400 mâles et 400 femelles) nourris pendant 42 jours avec deux régimes successifs (démarrage et croissance-finition) contenant 33 et 30 % de tourteaux de soja respectivement. Le soja MON87769 x MON89788 a été comparé avec la variété A3525 et 6 variétés commerciales. Aucun effet significatif n'est observé. Cependant, il n'est pas précisé si le soja a été traité avec du glyphosate.

A.6.3 Conclusions de l'évaluation nutritionnelle

Pour le poulet de type standard en croissance, le tourteau issu du soja MON87769 x MON89788 a les mêmes qualités nutritionnelles que ceux issus du soja A3525 et des variétés de soja conventionnelles testées dans cette étude. Etant donné que le soja MON87769 x MON89788 a été modifié pour sa composition en acides gras, une étude comparant l'effet de l'origine des huiles sur la croissance des poulets et leur rendement carcasse avec une analyse de la composition en acides gras de la viande aurait été la bienvenue, car l'huile de soja est également utilisée pour l'alimentation animale.

B. Evaluation de l'exposition – consommation prévue/extension d'emploi

Le pétitionnaire présente une estimation de la consommation maximale de soja MON87769 x MON89788 par l'Homme en se basant sur le programme GEMS/Food 2011 de l'OMS, en considérant que cette variété est la seule représentée et en utilisant les teneurs en Pj Δ 6D, Nc Δ 15D et CP4 EPSPS mesurées dans la graine entière du soja MON87769 x MON89788. Chez les enfants de moins de 6 ans, la consommation maximale estimée serait de 25,5 et 71,9 mg/kg/j de Pj Δ 6D et Nc Δ 15D, respectivement et de 899 mg/kg/j de CP4 EPSPS. Pour la population générale, la consommation maximale estimée serait de 13,9 et 39 mg/kg/j de Pj Δ 6D et Nc Δ 15D, respectivement et de 491 mg/kg/j de CP4 EPSPS.

⁸ EFSA Panel on Genetically Modified Organisms (GMO), 2014. Scientific Opinion on application (EFSA-GMO-UK-2009-76) for the placing on the market of soybean MON 87769 genetically modified to contain stearidonic acid, for food and feed uses, import and processing under Regulation (EC) No 1829/2003 from Monsanto. EFSA Journal 2014;12(5):3644, 41 pp.

C. Caractérisation des risques

Le pétitionnaire présente également un calcul des marges de sécurité pour la population générale et les enfants de moins de 6 ans. Le GT considère que la démarche utilisée par le pétitionnaire n'est pas adaptée, car elle s'appuie sur une étude de toxicité aiguë par administration unique.

Conclusions du Groupe de travail « Biotechnologie »

Le soja MON87769 x MON89788 est issu du croisement conventionnel entre les sojas MON87769 et MON89788. Les informations moléculaires présentées dans le dossier ne sont pas évocatrices d'un risque pour la santé des hommes et des animaux qui en consommeraient. L'expression des protéines Pj Δ 6D, Nc Δ 15D et CP4 EPSPS dans ce soja ne modifie apparemment pas l'allergénicité de ses graines par rapport à l'allergénicité naturelle des graines de soja. Sur la base des éléments présentés dans le dossier, le potentiel allergénique des produits dérivés du soja MON87769 x MON89788 paraît extrêmement faible.

La caractérisation phénotypique et agronomique du soja MON87769 x MON89788 a été réalisée à partir de cultures non traitées avec du glyphosate. L'analyse de composition n'a été réalisée qu'avec du soja traité avec du glyphosate. Cela ne suit pas les recommandations de l'EFSA (2006).

L'équivalence de composition du soja MON87769 x MON89788 avec des variétés conventionnelles n'est pas démontrée. La valeur nutritionnelle de la fraction délipidée (tourteau) de ce soja en alimentation animale n'est pas différente de celle des variétés de soja conventionnelles. Etant donné que le soja MON87769 x MON89788 a été modifié pour sa composition en acides gras, une étude comparant l'effet de l'origine des huiles sur la croissance des poulets et leur rendement carcasse avec une analyse de la composition en acides gras de la viande aurait été la bienvenue, car l'huile de soja est également utilisée pour l'alimentation animale.

Le pétitionnaire ne fournit pas d'études de toxicité sub-chronique de 90 jours concernant cet OGM.

Par conséquent, le GT « Biotechnologie » ne peut statuer sur les risques liés à l'utilisation de cet OGM dans l'alimentation humaine et animale.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de la sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail adopte les conclusions du Groupe de travail « Biotechnologie ». Sur la base du dossier initial disponible dans les délais prévus, l'Agence émet un avis défavorable à la demande d'autorisation de mise sur le marché, au titre du règlement (CE) n°1829/2003, du soja génétiquement modifié MON87769 x MON89788.

Le directeur général

Marc Mortureux

MOTS-CLES

OGM, Soja MON87769 x MON89788, gènes empilés, acide stéaridonique, oméga 3, nouvel ingrédient, CP4EPSPS, tolérance au glyphosate.