



HAL
open science

**AVIS en réponse à la saisine 130418- saisine HCB -
dossier 2012-1061 concernant le dossier
EFSA-GMO-NL-2012-106**

Jean-Christophe Pagès, Jean-Jacques Leguay, Yves Bertheau, Pascal Boireau,
Denis Bourguet, Florence Coignard, François Coléno, Jean-Luc Darlix, Elie
Dassa, Maryse Deguergue, et al.

► **To cite this version:**

Jean-Christophe Pagès, Jean-Jacques Leguay, Yves Bertheau, Pascal Boireau, Denis Bourguet, et al..
AVIS en réponse à la saisine 130418- saisine HCB - dossier 2012-1061 concernant le dossier EFSA-
GMO-NL-2012-106. [0] Haut Conseil des Biotechnologies. 2013. hal-02915579

HAL Id: hal-02915579

<https://hal.inrae.fr/hal-02915579>

Submitted on 14 Aug 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - ShareAlike 4.0 International License

HAUT CONSEIL DES BIOTECHNOLOGIES

COMITE SCIENTIFIQUE

Paris, le 24 juin 2013

AVIS

en réponse à la saisine **130418- saisine HCB - dossier 2012-106**¹
concernant le dossier **EFSA-GMO-NL-2012-106**.

Le Haut Conseil des biotechnologies (HCB) a été saisi le 19 avril 2013 par les Autorités compétentes françaises (le Ministère de l'agriculture, de l'agroalimentaire et de la forêt) d'une demande d'avis relative à une évaluation du dossier EFSA-GMO-NL-2012-106 portant sur une demande d'autorisation de mise sur le marché du soja génétiquement modifié DAS-44406-6 à des fins d'importation, transformation, et alimentation humaine et animale.

Ce dossier a été déposé conjointement par les sociétés Dow AgroSciences et MS Technologies dans le cadre du règlement (CE) n° 1829/2003 auprès de l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA), sous la référence **EFSA-GMO-NL-2012-106**. La saisine du HCB correspondante est référencée **130418- saisine HCB - dossier 2012-106**.

Dans le cadre du règlement (CE) n° 1829/2003, l'évaluation des dossiers de demande de mise sur le marché est centralisée par l'EFSA. Les Etats membres disposent de trois mois pour envoyer leurs commentaires en contribution à l'évaluation du dossier. Dans ce cadre, le HCB est invité à envoyer un avis sous forme de commentaires à destination de l'EFSA d'ici le 10 juillet 2013.

Le Comité scientifique (CS)² du HCB a procédé à l'examen du dossier le 11 juin 2013 sous la présidence de Jean-Christophe Pagès. Les commentaires du HCB à destination de l'EFSA sont transmis par ce rapport aux Autorités compétentes françaises.

¹ La saisine « **130418- saisine HCB - dossier 2012-106** » est reproduite dans l'Annexe 1.

² La composition du CS est indiquée dans l'Annexe 2.

TABLE DES MATIERES

1. INTRODUCTION	3
1.1. CONTEXTE ET ENJEU DE LA SAISINE	3
1.2. PRÉSENTATION DU DOSSIER.....	4
2. COMMENTAIRES À DESTINATION DE L'EFSA	4
2.1. REMARQUES GENERALES	4
2.2. COMMENTAIRES PAR SECTIONS DEFINIES PAR L'EFSA.....	5
3. BIBLIOGRAPHIE	8
ANNEXE 1 : SAISINE	10
ANNEXE 2 : ELABORATION DE L'AVIS	11
ANNEXE 3 : COMMENTAIRES TRADUITS EN ANGLAIS A DESTINATION DE L'EFSA ...	12
A3.1. GENERAL COMMENTS.....	12
A3.2. COMMENTS PER SECTION.....	13

1. Introduction

1.1. Contexte et enjeu de la saisine

Le Haut Conseil des biotechnologies (HCB) a été saisi le 19 avril 2013 par les Autorités compétentes françaises (le Ministère de l'agriculture, de l'agroalimentaire et de la forêt) d'une demande d'avis relative à une évaluation du dossier EFSA-GMO-NL-2012-106, portant sur une demande d'autorisation de mise sur le marché du soja génétiquement modifié DAS-44406-6 à des fins d'importation, transformation, et alimentation humaine et animale. Le dossier EFSA-GMO-NL-2012-106 a été déposé conjointement par les sociétés Dow AgroSciences et MS Technologies dans le cadre du règlement (CE) n° 1829/2003³ (EC, 2003) auprès de l'EFSA⁴.

Dans le cadre du règlement (CE) n° 1829/2003, l'évaluation des dossiers de demande de mise sur le marché de plantes génétiquement modifiées est centralisée par l'EFSA, qui doit transmettre son opinion à la Commission européenne dans un délai de six mois à compter de la date de validation du dossier – en pratique, cette période de six mois peut être allongée au cas où une demande d'information supplémentaire est adressée au pétitionnaire. Les Etats membres disposent d'un délai ferme de trois mois pour envoyer leurs commentaires à l'EFSA en contribution à l'évaluation du dossier. C'est dans ce cadre que le HCB a été saisi ; l'avis du HCB prend donc la forme de commentaires à destination de l'EFSA.

L'enjeu de cet avis du HCB est donc de contribuer à l'évaluation du dossier par l'EFSA. Les commentaires des Etats membres, dès réception par l'EFSA, sont transmis d'une part aux experts de trois groupes de travail du panel OGM⁵ de l'EFSA (Analyse moléculaire, Alimentation humaine et animale, Environnement), et d'autre part à l'Etat membre auquel l'EFSA a délégué l'évaluation du risque environnemental. En l'occurrence, la culture étant exclue du champ de demande d'autorisation de ce dossier, l'EFSA a choisi de ne pas déléguer cette évaluation.

Les groupes de travail de l'EFSA examinent les commentaires des Etats membres, les intègrent dans leur analyse des dossiers, et, quand ils le jugent pertinent, les transmettent au pétitionnaire sous forme de questions pour clarification ou demande d'information supplémentaire. Si tous les commentaires ne sont pas nécessairement transmis au pétitionnaire, ils font tous l'objet d'une réponse spécifique par l'EFSA. Les commentaires de chaque Etat membre, ainsi que les réponses correspondantes de l'EFSA, sont rendus publics, en annexe de l'opinion scientifique de l'EFSA à destination de la Commission européenne.

La procédure de transmission des commentaires à l'EFSA est strictement cadrée. Les Autorités compétentes des Etats membres sont invitées à poster des commentaires en ligne, en anglais, dans des formulaires distincts pour chaque section des dossiers. Les sections sont basées sur la structure des dossiers recommandée dans le document d'orientation de l'EFSA relatif à la soumission de dossiers de demande d'autorisation de plantes génétiquement modifiées à des fins alimentaires (EFSA, 2011). Ces commentaires doivent être ciblés sur des demandes spécifiques adressées à l'EFSA, soit pour une demande de clarification ou d'information supplémentaire de la part du pétitionnaire, soit pour la prise en compte de remarques spécifiques dans son évaluation des dossiers et l'élaboration de son opinion scientifique.

Par cet avis, le Comité scientifique (CS) du HCB transmet aux Autorités compétentes françaises des commentaires destinés à l'EFSA en français, avec une traduction en anglais présentée en annexe.

³ 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. (Plus précisément, pour clarifier une confusion inhérente à la traduction française de ce titre, ce règlement concerne les denrées alimentaires et les aliments pour animaux, ces denrées alimentaires ou aliments pouvant consister en des OGM, contenir des OGM, ou être issus d'OGM.) : <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:32003R1829:FR:HTML>.

⁴ EFSA : Autorité européenne de sécurité des aliments, traduction de *European Food Safety Authority*

⁵ OGM : organismes génétiquement modifiés.

1.2. **Présentation du dossier**

Le soja génétiquement modifié DAS-44406-6 exprime trois transgènes codant trois protéines : la 5-enolpyruvylshikimate-3-phosphate synthase mutée (2mEPSPS) insensible à l'herbicide glyphosate, l'aryloxyalkanoate dioxygénase-12 (AAD-12), enzyme qui dégrade l'herbicide 2,4-D (acide 2,4-dichlorophénoxyacétique) en 2,4-dichlorophénol (DCP) inactif, ainsi que la phosphinotricine acetyl transférase (PAT) qui inactive les herbicides non sélectifs à base de glufosinate.

Les gènes *2mepsps*, *aad-12* et *pat* ont été isolés du maïs, de *Delftia acidovorans* et *Streptomyces viridochromogenes*, respectivement. L'ADN-T portant les trois cassettes permettant l'expression des gènes *2mepsps*, *aad-12* et *pat* est présent en un locus d'insertion et en une copie unique. Le caractère est stable au cours des générations d'auto-fécondations et de croisements. Aucune autre région du plasmide que celle portée par l'ADN-T n'est présente dans le soja DAS-44406-6. L'insertion, présente sur le chromosome 6 du génome nucléaire du soja, n'interrompt pas de séquences codantes ou régulatrices connues ou reconnaissables du soja.

Le pétitionnaire présente dans ce dossier l'évaluation des risques environnementaux et sanitaires de l'importation, la transformation, et l'alimentation humaine et animale du soja DAS-44406-6 dans l'Union européenne. Le CS du HCB propose d'envoyer les remarques suivantes à l'EFSA concernant les points du dossier identifiés comme critiquables au sujet de l'évaluation des risques environnementaux. Les commentaires concernant l'évaluation des risques sanitaires sont envoyés par l'Anses (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail).

2. **Commentaires à destination de l'EFSA**

2.1. **Remarques générales**

Commentaire préliminaire :

Deux instances d'évaluation ont été saisies pour l'examen de ce dossier en France : le Haut Conseil des biotechnologies (HCB), saisi par le Ministère de l'agriculture, de l'agroalimentaire et de la forêt, et l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses), saisi par le Ministère de l'économie, des finances et du commerce extérieur. Les commentaires concernant la toxicité, l'allergénicité et l'alimentarité sont envoyés par l'Anses via le Ministère de l'économie, des finances et du commerce extérieur, en complément aux commentaires du HCB sur les autres aspects du dossier.

1. Concernant les analyses comparatives présentées dans le dossier, le CS du HCB relève les faiblesses suivantes :

- Le soja GM DAS-44406-6 traité selon différentes modalités a été comparé à un comparateur non traité alors que les recommandations de l'EFSA sont précises quant aux composantes à intégrer dans les comparaisons impliquant une plante GM tolérante à un herbicide, à savoir : les plantes GM exposées à l'herbicide auquel elles sont tolérantes, leur comparateur soumis à un régime conventionnel d'herbicide, et les plantes GM soumises à ce même régime conventionnel (EFSA, 2010, 2011a, b).
- Aucune étude de puissance n'est proposée dans le dossier. Une réflexion approfondie doit au minimum être réalisée par le pétitionnaire pour s'assurer que le plan d'expérience mis en œuvre permet de détecter d'éventuelles différences biologiquement significatives.
- La limite de quantification (LOQ) doit être clairement définie par le pétitionnaire.
- Les données inférieures à cette LOQ doivent être analysées par des méthodes alternatives.

- La transformation inverse appliquée par le pétitionnaire dans l'analyse compositionnelle n'est pas adaptée à l'ensemble des paramètres, une transformée Box-Cox aurait été plus appropriée.
2. Concernant les plans de surveillance post-commercialisation, le CS du HCB demande au pétitionnaire :
- de se rapprocher des différents opérateurs manipulant le soja GM DAS-44406-6 afin de prendre les mesures appropriées permettant de limiter tout échappement accidentel,
 - de se rapprocher des Autorités compétentes en charge de la biosurveillance dans les Etats membres afin d'harmoniser avec elles les démarches de surveillance à réaliser,
 - de prolonger la surveillance générale au-delà de la durée d'autorisation.

2.2. **Commentaires par sections définies par l'EFSA**

N.B. : Les titres soulignés correspondent aux sections de dossier définies par l'EFSA, et aux différents formulaires mis à disposition par l'EFSA pour la collecte de commentaires en ligne. Seules les sections pour lesquelles le HCB transmet des commentaires sont indiquées ici. Chaque commentaire est écrit de manière indépendante. La somme des commentaires n'est pas destinée à constituer un texte en soi.

A. HAZARD IDENTIFICATION AND CHARACTERISATION

3. Comparative assessment

Le CS du HCB relève les faiblesses suivantes :

- Le soja GM DAS-44406-6 traité selon différentes modalités a été comparé à un comparateur non traité alors que les recommandations de l'EFSA sont précises quant aux composantes à intégrer dans les comparaisons impliquant une plante GM tolérante à un herbicide, à savoir : les plantes GM exposées à l'herbicide auquel elles sont tolérantes, leur comparateur soumis à un régime conventionnel d'herbicide, et les plantes GM soumises à ce même régime conventionnel (EFSA, 2010, 2011a, b).
- Aucune étude de puissance n'est proposée dans le dossier. Une réflexion approfondie doit au minimum être réalisée par le pétitionnaire pour s'assurer que le plan d'expérience mis en œuvre permet de détecter d'éventuelles différences biologiquement significatives.
- La limite de quantification (LOQ) doit être clairement définie par le pétitionnaire.
- Les données inférieures à cette LOQ doivent être analysées par des méthodes alternatives.
- La transformation inverse appliquée par le pétitionnaire dans l'analyse compositionnelle n'est pas adaptée à l'ensemble des paramètres, une transformée Box-Cox aurait été plus appropriée.

3.2 Field trials: experimental design and statistical analysis

Le dispositif utilisé (dispositif en deux rangs serrés type pépinière) est peu propice à une mesure précise du rendement. En effet, ce type de dispositif permet d'avoir une idée de la productivité, mais avec des incertitudes élevées. Pour avoir une mesure du rendement fiable, il aurait été plus approprié d'utiliser un dispositif du type de ceux utilisés par les instances officielles d'inscription de variétés en Europe (par exemple le CTPS (Comité Technique Permanent de la Sélection) pour l'évaluation de la VATE (Valeur Agronomique Technologique et Environnementale) en France), d'une surface de 10 à 30 m² et avec des structures de peuplement adaptées.

3.2.1 Experimental design

Le soja GM DAS-44406-6 traité selon différentes modalités a été comparé à un comparateur non traité, ce qui ne permet pas de dissocier d'éventuels effets dus aux seuls herbicides.

Les trois documents d'orientation de l'EFSA sur l'évaluation des risques relatifs aux aliments consistant ou provenant de plantes GM (EFSA, 2011b), sur les considérations statistiques relatives à l'évaluation des OGM (EFSA, 2010), et sur le choix des comparateurs pour l'évaluation des risques des plantes GM et aliments dérivés (EFSA, 2011a), recommandent systématiquement que l'analyse comparative des plantes GM tolérantes aux herbicides mette en jeu trois composantes : les plantes GM exposées à l'herbicide auquel elles sont tolérantes, leur comparateur soumis à un régime conventionnel d'herbicide, et les plantes GM soumises à ce même régime conventionnel.

3.2.2 Statistical analysis

Le CS du HCB déplore l'absence d'analyse de puissance et demande qu'au minimum une réflexion approfondie sur le nombre de réplifications minimum de mesures à effectuer. Cette approche alternative est cadrée par des recommandations spécifiques de l'EFSA (EFSA, 2010).

Part II, Scientific information, p. 68 :

"Typically, we discard endpoints where more than half of the possible data points are below the LOQ. This threshold generally ensures that there are a sufficient number of entries, locations, and replication within a location to support a viable analysis. In the study (Pavlakos, 2012a), we note that the 17 discarded cases fall far below the 50% level."

Le CS du HCB demande à ce que la limite de quantification (LOQ) soit clairement définie. Les analytes de la Table 16 devraient par ailleurs être inclus dans l'analyse. Il existe en effet des procédures statistiques qui permettent de prendre en compte la présence de données BLQ (Below the Limit of Quantification) sans introduire de biais, que ce soit par des méthodes analytiques ou par des méthodes de simulation.

3.3 Compositional analysis

Part II, Scientific information, p. 78 :

La transformation inverse appliquée par le pétitionnaire dans l'analyse compositionnelle n'est pas adaptée à l'ensemble des paramètres. Le CS du HCB préconise l'utilisation d'une transformée Box-Cox pour tous les paramètres, en estimant un paramètre de puissance pour chaque paramètre. Une telle transformée est en effet très flexible et couvre de nombreuses distributions, depuis la distribution normale jusqu'à la distribution log-normale.

Part II, Scientific information, p. 84 :

"Overall, the proximate and fiber composition of seed from all transgenic entries is normal for soybean (Pavlakos, 2012a)."

Si "normal" signifie dans les limites d'équivalence définies par les lignées de référence, le CS du HCB considère que l'on ne peut être aussi affirmatif concernant les lipides totaux des graines (catégorie III, type 6), pour lesquels l'évaluation devrait être plus approfondie.

3.4 Agronomic and phenotypic characteristics

Le dispositif utilisé (dispositif en deux rangs serrés type pépinière) est peu propice à une mesure précise du rendement. En effet, ce type de dispositif permet d'avoir une idée de la productivité, mais avec des incertitudes élevées. Pour avoir une mesure du rendement fiable, il aurait été plus approprié d'utiliser un dispositif du type de ceux utilisés par les instances officielles d'inscription de variétés en Europe (par exemple le CTPS (Comité Technique

Permanent de la Sélection) pour l'évaluation de la VATE (Valeur Agronomique Technologique et Environnementale) en France), d'une surface de 10 à 30 m² et avec des structures de peuplement adaptées.

3.6 Conclusions

Part II, Scientific information, p. 149 :

"statistically indistinguishable"

Il serait plus juste d'indiquer que l'analyse statistique n'a pas mis en évidence de différence significative.

4. Toxicological assessment

Voir les commentaires de l'Anses, transmis à l'EFSA par le Ministère de l'économie, des finances et du commerce extérieur.

5. Allergenicity assessment

Voir les commentaires de l'Anses, transmis à l'EFSA par le Ministère de l'économie, des finances et du commerce extérieur.

6. Nutritional assessment

Voir les commentaires de l'Anses, transmis à l'EFSA par le Ministère de l'économie, des finances et du commerce extérieur.

B. EXPOSURE ASSESSMENT - ANTICIPATED INTAKE/EXTENT OF USE

Voir les commentaires de l'Anses, transmis à l'EFSA par le Ministère de l'économie, des finances et du commerce extérieur.

C. RISK CHARACTERISATION

Voir les commentaires de l'Anses, transmis à l'EFSA par le Ministère de l'économie, des finances et du commerce extérieur.

D. POST MARKET MONITORING (PMM) OF FOOD AND FEED DERIVED FROM GM PLANTS

Voir les commentaires de l'Anses, transmis à l'EFSA par le Ministère de l'économie, des finances et du commerce extérieur.

E. ERA

3. Specific areas of risks

3.1 Persistence and invasiveness including plant-to-plant gene flow

Le pétitionnaire s'appuie notamment sur la sensibilité au froid du soja pour conclure à un risque très faible. Si l'argument est recevable en ce qui concerne l'Europe, le CS du HCB considère que cette conclusion est à nuancer dans certains DROM-COM où le climat est plus propice aux repousses de soja.

3.2 Plant to micro-organisms gene transfer

Part II, Scientific information, p. 235 :

“Presence of recipient micro-organisms for transgenic DNA in the receiving environment(s):

Exposure through the accidental release: of viable plant material from DAS-44406-6 into the EU environment. The release and low-level temporal persistence of gene-sized plant DNA fragments is expected in environments where crops are grown and in gastrointestinal systems after consumption (EFSA, 2009b).”

Part II, Scientific information, p. 238 :

“In conclusion, the exposure that could lead to a potential HGT between the aad-12, 2mepsps and pat genes gastrointestinal or soil microorganisms is considered to be negligible, given the degradation processes described.”

La persistance de l'ADN dans l'environnement est bien documentée (Pontiroli et al., 2010 ; Demaneche et al., 2001 ; Poly et al., 2000 ; Bertolla and Simonet, 1999 ; Frostegard et al., 1999 ; Paget et al., 1998). Si l'affirmation du pétitionnaire concernant la faible persistance de l'ADN est vraie pour le tractus digestif, elle l'est moins pour le sol dans lequel la persistance d'ADN extracellulaire pouvant garder un pouvoir transformant pendant plusieurs années a été montrée.

4. Post-Market Environmental Monitoring (PMEM)

Le CS du HCB demande au pétitionnaire de se rapprocher des différents opérateurs manipulant le soja GM DAS-44406-6 afin de prendre les mesures appropriées permettant de limiter tout échappement accidentel : bâchage des camions de transport, surveillance d'éventuelles repousses le long des voies empruntées par les engins de transport entre le lieu d'importation et le lieu de stockage ou de transformation et, en cas de repousses, destruction par des traitements appropriés sur les bas-côtés de ces voies.

Le CS du HCB demande également que la surveillance générale soit prolongée au-delà de la durée d'autorisation.

Le CS du HCB demande enfin au pétitionnaire de se rapprocher des Autorités compétentes en charge de la biosurveillance dans les Etats membres afin d'harmoniser avec elles les démarches de surveillance à réaliser.

3. Bibliographie

Bertolla, F., and Simonet, P. (1999). Horizontal gene transfers in the environment: natural transformation as a putative process for gene transfers between transgenic plants and microorganisms. Res. Microbiol. 150, 375-384.

Demaneche, S., Jocteur-Monrozier, L., Quiquampoix, H., and Simonet, P. (2001). Evaluation of biological and physical protection against nuclease degradation of clay-bound plasmid DNA. Appl. Environ. Microbiol. 67, 293-299.

EFSA (2010). Scientific opinion on statistical considerations for the safety evaluation of GMOs. EFSA Journal 8(1):1250, 59 pp.

EFSA (2011a). Guidance on selection of comparators for the risk assessment of genetically modified plants and derived food and feed. EFSA Journal 9(5):2149, 21 pp.

EFSA (2011b). Scientific opinion on guidance for risk assessment of food and feed from genetically modified plants. EFSA Journal 9(5):2150, 37 pp.

Frostegard, A., Courtois, S., Ramiisse, V., Clerc, S., Bernillon, D., Le Gall, F., Jeannin, P., Nesme, X., and Simonet, P. (1999). Quantification of bias related to the extraction of DNA directly from soils. Appl. Environ. Microbiol. 65, 5409-5420.

Paget, E., Lebrun, M., Freyssinet, G., and Simonet, P. (1998). The fate of recombinant plant DNA in soil. *Eur. J. Soil. Biol.* 34, 81-88.

Poly, F., Chenu, C., Simonet, P., Rouiller, J., and Jocteur Monrozier, L. (2000). Differences between linear chromosomal and supercoiled plasmid DNA in their mechanisms and extent of adsorption on clay minerals. *Langmuir* 16, 1233-1238.

Pontiroli, A., Ceccherini, M.T., Poté, J., Wildi, W., Kay, E., Nannipieri, P., Vogel, T.M., Simonet, P., and Monier, J.M. (2010). Long-term persistence and bacterial transformation potential of transplastomic plant DNA in soil. *Research in Microbiology* 161, 326-334.

Annexe 1 : Saisine



MINISTÈRE DE L'AGRICULTURE DE L'AGROALIMENTAIRE ET DE LA FORÊT

Direction générale de
l'alimentation

Service de la prévention
des risques sanitaires de
la production primaire

Sous direction de la
qualité et de la protection
des végétaux

Bureau de la
biovigilance, des
biotechnologies et de la
qualité des végétaux

251, rue de Vaugirard
75732 Paris cedex 15

Monsieur Jean-François DHAINAUT
Président du Haut conseil des
biotechnologies
à l'attention de Monsieur Hamid Ouahioune
3 place de Fontenoy
75007 PARIS

19 AVR. 2013

Paris, le

Objet : saisine du Haut conseil des biotechnologies sur un dossier de demande de mise sur le marché d'OGM

Références : 130418- saisine HCB - dossier 2012-106

Affaire suivie par : Anne Grevet

tél. : 01 49 55 58 25 fax : 01 49 55 59 49

courriel : anne.grevet@agriculture.gouv.fr

Monsieur le Président,

Dans le cadre du règlement 1829/2003 relatif aux denrées alimentaires et aliments pour animaux génétiquement modifiés, l'évaluation des dossiers de demande de mise sur le marché est confiée à l'Autorité européenne de sécurité des aliments (AESa). Lorsqu'un dossier est considéré comme valide par l'AESA, le dossier est mis à disposition des États membres qui disposent de 3 mois pour faire des commentaires.

➤ Le dossier suivant a été déclaré valide par l'AESA et est soumis à consultation des États membres :

- dossier **EFSA-GMO-NL-2012-106**, concernant la mise sur le marché du soja génétiquement modifié **DAS-44406-6** pour l'importation, la transformation, l'alimentation humaine et animale.

Les États membres peuvent transmettre leurs commentaires à l'AESA jusqu'au 15 juillet 2013.

Dans cette perspective, j'ai l'honneur de vous demander, par la présente saisine, de bien vouloir procéder à une évaluation de ce dossier afin de proposer des commentaires à transmettre à l'AESA au plus tard **le 10 juillet 2013**.

J'appelle votre attention sur le fait que le dossier contient des informations que le pétitionnaire souhaite maintenir confidentielles.

Je vous prie de croire, Monsieur le Président, à l'assurance de ma considération distinguée.

L'ingénieur en chef des Ponts,
des Eaux et des Forêts
de la Qualité et de la Sécurité des Végétaux

Robert TESSIER

Annexe 2 : Elaboration de l'avis

Le dossier a été expertisé par huit experts rapporteurs : cinq membres du CS du HCB, et trois rapporteurs externes – Avner Bar-Hen (Université Paris Descartes), Bruno Chauvel (INRA) et Xavier Pinochet (CETIOM), sollicités pour compléter l'expertise du CS. Tous trois ont signé un engagement de confidentialité, et ont certifié ne pas avoir de conflits d'intérêts avec le dossier soja EFSA-GMO-NL-2012-106 relatif à l'importation du soja DAS 44406-6 ; ils ont fourni une analyse du dossier dans leurs domaines d'expertise respectifs ; ils n'ont toutefois pas contribué directement à la rédaction de cet avis, qui reste de la responsabilité du CS du HCB.

L'avis définitif a été élaboré par le CS du HCB à partir de la discussion des rapports d'expertise lors de la séance du 11 juin 2013⁶ et d'échanges ultérieurs par voie électronique jusqu'à validation de l'avis, sous la présidence du Dr Jean-Christophe Pagès et sous la vice-présidence du Dr Jean-Jacques Leguay.

Le CS du HCB est un comité pluridisciplinaire composé de personnalités scientifiques nommées par décret au titre de leur spécialité en relation avec les missions du HCB. Par ordre alphabétique des noms de famille, le CS du HCB est composé de :

Claude Bagnis, Yves Bertheau, Pascal Boireau, Denis Bourguet, François-Christophe Coléno, Denis Couvet, Jean-Luc Darlix, Elie Dassa, Maryse Deguergue, Marion Desquilbet, Hubert de Verneuil, Robert Drillien, Nathalie Eychenne, Anne Dubart-Kupperschmitt, Claudine Franche, Philippe Guerche, Joël Guillemain, Mireille Jacquemond, André Jestin, Bernard Klonjowski, Marc Lavielle, Jane Lecomte, Olivier Le Gall, Jean-Jacques Leguay, Didier Lereclus, Rémy Maximilien, Antoine Messéan, Nicolas Munier-Jolain, Jacques Pagès, Jean-Christophe Pagès, Daniel Parzy, Catherine Regnault-Roger, Pierre Rougé, Patrick Saindrenan, Annie Sasco, Pascal Simonet, Virginie Tournay, Bernard Vaissière, Jean-Luc Vilotte.

En raison de sa nomination à la Direction Générale de l'INRA, Olivier Le Gall ne participe plus aux travaux du CS du HCB depuis le 1^{er} janvier 2013⁷.

Les membres du CS du HCB remplissent annuellement une déclaration publique d'intérêts. Ils sont également interrogés avant l'examen de chaque dossier. Participant à l'élaboration de l'avis de l'EFSA en tant que membre du panel OGM de l'EFSA, Antoine Messéan n'a contribué ni à l'élaboration ni à la rédaction de cet avis. Aucun autre membre du CS n'a déclaré avoir de conflits d'intérêt avec ce dossier.

La participation à l'élaboration de l'avis indique qu'une majorité s'est dégagée en sa faveur, dans la limite des compétences des experts et après exposé de l'ensemble des points de vue.

⁶ Membres du CS présents et représentés lors de l'examen du dossier en séance du 11 juin 2013 : Claude Bagnis, Yves Bertheau, Pascal Boireau, François-Christophe Coléno, Jean-Luc Darlix, Elie Dassa, Maryse Deguergue, Robert Drillien, Anne Dubart-Kupperschmitt, Claudine Franche, Philippe Guerche, Joël Guillemain, André Jestin, Bernard Klonjowski, Jane Lecomte, Jean-Jacques Leguay, Didier Lereclus, Rémy Maximilien, Antoine Messéan, Jean-Christophe Pagès, Daniel Parzy, Catherine Regnault-Roger, Pierre Rougé, Patrick Saindrenan, Annie Sasco, Pascal Simonet, Jean-Luc Vilotte.

⁷ A l'occasion de cette nomination, Olivier Le Gall a présenté sa démission du CS du HCB. Cette démission prendra officiellement effet dès la nomination d'un nouvel expert en remplacement.

Annexe 3 : Commentaires traduits en anglais à destination de l'EFSA

Cette annexe est une compilation des commentaires du HCB sur le dossier EFSA-GMO-NL-2012-106 traduits en anglais à destination de l'EFSA, prêts à être postés en ligne de manière indépendante par section dans les formulaires du site de l'EFSA.

A3.1. General comments

Preliminary remark

Two assessment bodies were asked to study this application in France: the High Council for Biotechnology (HCB), receiving a referral from the Ministry for Agriculture, the Food Processing Industry and Forestry, and the French Agency for Food, Environmental and Occupational Health Safety (ANSES), receiving a referral from the Ministry for the Economy, Finance and Foreign Trade. Comments on toxicity, allergenicity and nutrition have been forwarded by ANSES through the Ministry for the Economy, Finance and Foreign Trade to supplement HCB comments on other aspects of the application.

1. Regarding the application's comparative assessment, the HCB Scientific Committee has noted the following shortcomings:
 - GM soybean DAS-44406-6 treated by different methods was compared with an untreated comparator, although EFSA guidance is unambiguous concerning the test materials to be included in comparisons for a herbicide-tolerant GM plant: GM plants exposed to the intended herbicide, their comparator treated with a conventional herbicide management regime, and GM plants treated with the same conventional regime (EFSA, 2010, 2011a, b).
 - No power analysis is offered by the application. An in-depth consideration should at least be provided by the applicant in order to be certain that the experimental design used can detect any biologically significant differences.
 - The limit of quantification (LOQ) must be clearly specified by the applicant.
 - Data below this LOQ must be analysed by alternative methods.
 - The back transformation used by the applicant in the compositional analysis is not suitable for the whole set of parameters; a Box-Cox transformation would have been more appropriate.

2. Regarding post-marketing monitoring plans, the HCB Scientific Committee requests the applicant to:
 - contact the various operators handling GM soybean DAS-44406-6 so that appropriate action may be taken to limit any accidental release,
 - contact the Competent Authorities in charge of biomonitoring in Member States in order to agree on the monitoring measures required,
 - continue general surveillance beyond the duration of the authorisation.

EFSA (2010). Scientific opinion on statistical considerations for the safety evaluation of GMOs. EFSA Journal 8(1):1250, 59 pp.

EFSA (2011a). Guidance on selection of comparators for the risk assessment of genetically modified plants and derived food and feed. EFSA Journal 9(5):2149, 21 pp.

EFSA (2011b). Scientific opinion on guidance for risk assessment of food and feed from genetically modified plants. EFSA Journal 9(5):2150, 37 pp.

A3.2. Comments per section

A. HAZARD IDENTIFICATION AND CHARACTERISATION

3. Comparative assessment

The HCB Scientific Committee has noted the following shortcomings:

- GM soybean DAS-44406-6 treated by different methods was compared with an untreated comparator, although EFSA guidance is unambiguous concerning the test materials to be included in comparisons for a herbicide-tolerant GM plant: GM plants exposed to the intended herbicide, their comparator treated with a conventional herbicide management regime, and GM plants treated with the same conventional regime (EFSA, 2010, 2011a, b).
- No power analysis is offered by the application. An in-depth consideration should at least be provided by the applicant in order to be certain that the experimental design used can detect any biologically significant differences.
- The limit of quantification (LOQ) must be clearly specified by the applicant.
- Data below this LOQ must be analysed by alternative methods.
- The back transformation used by the applicant in the compositional analysis is not suitable for the whole set of parameters; a Box-Cox transformation would have been more appropriate.

EFSA (2010). Scientific opinion on statistical considerations for the safety evaluation of GMOs. EFSA Journal 8(1):1250, 59 pp.

EFSA (2011a). Guidance on selection of comparators for the risk assessment of genetically modified plants and derived food and feed. EFSA Journal 9(5):2149, 21 pp.

EFSA (2011b). Scientific opinion on guidance for risk assessment of food and feed from genetically modified plants. EFSA Journal 9(5):2150, 37 pp.

3.2 Field trials: experimental design and statistical analysis

The design used (two closely-spaced nursery-style rows) is not conducive to accurate measurement of yield; it gives an idea of productivity but with a high degree of uncertainty. To have a reliable measurement of yield, it would have been better to take a design of the type used by official bodies for variety registration in Europe (such as the Technical Committee for Plant Breeding (CTPS) for assessment of environmental, technological and agronomic value in France), with an area of 10 to 30 m² and appropriate stand structures.

3.2.1 Experimental design

GM soybean DAS-44406-6 treated by different methods was compared with an untreated comparator, making it impossible to separate effects due to the herbicides alone.

Three EFSA guidance documents – on risk assessment of food and feed from GM plants (EFSA, 2011b), statistical considerations for the safety evaluation of GMOs (EFSA, 2010) and selection of comparators for risk assessment of GM plants and derived food and feed (EFSA, 2011a)– consistently recommend that comparative assessment of herbicide-tolerant GM plants should cover three test materials: GM plants exposed to the intended herbicide, the comparator treated with a conventional herbicide management regime, and GM plants treated with the same conventional regime.

EFSA (2010). Scientific opinion on statistical considerations for the safety evaluation of GMOs. EFSA Journal 8(1):1250, 59 pp.

EFSA (2011a). Guidance on selection of comparators for the risk assessment of genetically modified plants and derived food and feed. EFSA Journal 9(5):2149, 21 pp.

EFSA (2011b). Scientific opinion on guidance for risk assessment of food and feed from genetically modified plants. EFSA Journal 9(5):2150, 37 pp.

3.2.2 Statistical analysis

The HCB Scientific Committee regrets the lack of power analysis and requests, at the very least, an in-depth discussion of the minimum number of measurement replications required. EFSA has produced specific guidance for this alternative approach (EFSA, 2010).

Part II, Scientific information, p. 68 :

“Typically, we discard endpoints where more than half of the possible data points are below the LOQ. This threshold generally ensures that there are a sufficient number of entries, locations, and replication within a location to support a viable analysis. In the study (Pavlakos, 2012a), we note that the 17 discarded cases fall far below the 50% level.”

The HCB Scientific Committee requests that the limit of quantification (LOQ) be clearly specified. The Table 16 analytes should also be included in the analysis, since there are statistical procedures for taking account of BLQ (below limit of quantification) data, without introducing bias, through either analytical methods or simulation techniques.

EFSA (2010). Scientific opinion on statistical considerations for the safety evaluation of GMOs. EFSA Journal 8(1):1250, 59 pp.

3.3 Compositional analysis

Part II, Scientific information, p. 78 :

The back transformation used by the applicant in the compositional analysis is not suitable for the whole set of parameters. The HCB Scientific Committee recommends using a Box-Cox transformation for all parameters, estimating a power parameter for each, since this type of transformation is very flexible and covers a variety of distributions, from normal to log-normal.

Part II, Scientific information, p. 84 :

“Overall, the proximate and fiber composition of seed from all transgenic entries is normal for soybean (Pavlakos, 2012a).”

If 'normal' means within the equivalence limits based on the reference lines, the HCB Scientific Committee considers that it is not possible to be so certain concerning total grain lipids (Category III, Type 6), for which the assessment should be more detailed.

3.4 Agronomic and phenotypic characteristics

The design used (two closely-spaced nursery-style rows) is not conducive to accurate measurement of yield; it gives an idea of productivity but with a high degree of uncertainty. To have a reliable measurement of yield, it would have been better to take a design of the type used by official bodies for variety registration in Europe (such as the Technical Committee for Plant Breeding (CTPS) for assessment of environmental, technological and agronomic value in France), with an area of 10 to 30 m² and appropriate stand structures.

3.6 Conclusions

Part II, Scientific information, p. 149 :

"statistically indistinguishable"

It would be more exact to say that the statistical analysis showed no significant differences.

4. Toxicological assessment

See comments from ANSES forwarded to EFSA by the Ministry for the Economy, Finance and Foreign Trade.

5. Allergenicity assessment

See comments from ANSES forwarded to EFSA by the Ministry for the Economy, Finance and Foreign Trade.

6. Nutritional assessment

See comments from ANSES forwarded to EFSA by the Ministry for the Economy, Finance and Foreign Trade.

B. EXPOSURE ASSESSMENT - ANTICIPATED INTAKE/EXTENT OF USE

See comments from ANSES forwarded to EFSA by the Ministry for the Economy, Finance and Foreign Trade.

C. RISK CHARACTERISATION

See comments from ANSES forwarded to EFSA by the Ministry for the Economy, Finance and Foreign Trade.

D. POST MARKET MONITORING (PMM) OF FOOD AND FEED DERIVED FROM GM PLANTS

See comments from ANSES forwarded to EFSA by the Ministry for the Economy, Finance and Foreign Trade.

E. ERA

3. Specific areas of risks

3.1 Persistence and invasiveness including plant-to-plant gene flow

The applicant relies partly on soybean's frost susceptibility when concluding that the risk is negligible. While this argument is valid for Europe, the HCB Scientific Committee believes that such a conclusion must be qualified for some French overseas departments and territories where the climate is more conducive to soybean volunteers.

3.2 Plant to micro-organisms gene transfer

Part II, Scientific information, p. 235 :

"Presence of recipient micro-organisms for transgenic DNA in the receiving environment(s):

Exposure through the accidental release: of viable plant material from DAS-444Ø6-6 into the EU environment. The release and low-level temporal persistence of gene-sized plant

DNA fragments is expected in environments where crops are grown and in gastrointestinal systems after consumption (EFSA, 2009b)."

Part II, Scientific information, p. 238 :

"In conclusion, the exposure that could lead to a potential HGT between the aad-12, 2mepsps and pat genes gastrointestinal or soil microorganisms is considered to be negligible, given the degradation processes described."

DNA persistence in the environment is well-documented (Pontiroli et al., 2010; Demaneche et al., 2001; Poly et al., 2000; Bertolla and Simonet, 1999; Frostegard et al., 1999; Paget et al., 1998). While the applicant's claim concerning low-level DNA persistence is true of the digestive tract, it is less true of the soil, in which persistence of extracellular DNA able to retain its transformation potential over several years has been demonstrated.

Bertolla, F., and Simonet, P. (1999). Horizontal gene transfers in the environment: natural transformation as a putative process for gene transfers between transgenic plants and microorganisms. *Res. Microbiol.* 150, 375-384.

Demaneche, S., Jocteur-Monrozier, L., Quiquampoix, H., and Simonet, P. (2001). Evaluation of Biological and Physical Protection against Nuclease Degradation of Clay-Bound Plasmid DNA. *Appl. Environ. Microbiol.* 67, 293-299.

Frostegard, A., Courtois, S., Ramisse, V., Clerc, S., Bernillon, D., Le Gall, F., Jeannin, P., Nesme, X., and Simonet, P. (1999). Quantification of bias related to the extraction of DNA directly from soils. *Appl. Environ. Microbiol.* 65, 5409-5420.

Paget, E., Lebrun, M., Freyssinet, G., and Simonet, P. (1998). The fate of recombinant plant DNA in soil. *Eur. J. Soil. Biol.* 34, 81-88.

Poly, F., Chenu, C., Simonet, P., Rouiller, J., and Jocteur Monrozier, L. (2000). Differences between linear chromosomal and supercoiled plasmid DNA in their mechanisms and extent of adsorption on clay minerals. *Langmuir* 16, 1233-1238.

Pontiroli, A., Ceccherini, M.T., Poté, J., Wildi, W., Kay, E., Nannipieri, P., Vogel, T.M., Simonet, P., and Monier, J.M. (2010). Long-term persistence and bacterial transformation potential of transplastomic plant DNA in soil. *Research in Microbiology* 161, 326-334.

4. Post-Market Environmental Monitoring (PMEM)

The HCB Scientific Committee requests the applicant to contact the various operators handling GM soybean DAS-44406-6 so that appropriate action may be taken to limit any accidental release: sheeting of haulage lorries, monitoring of possible volunteers along routes used by haulage units between place of import and storage or processing sites and, if volunteers do occur, control though appropriate treatment of verges.

The HCB Scientific Committee also requests that general surveillance be continued beyond the duration of the authorisation.

The HCB Scientific Committee lastly requests the applicant to contact the Competent Authorities in charge of biomonitoring in Member States in order to agree on the monitoring measures required.