

Commentaires sur le projet de document consensus de l'OCDE sur les considérations environnementales relatives à l'évaluation des risques associé. Paris, le 23 mai 2018

. Comité Scientifique Du Haut Conseil Des Biotechnologies, Frédérique Angevin, Claude Bagnis, Avner Bar-Hen, Marie Anne Barny, Florence Bellivier, Philippe Berny, Pascal Boireau, Thierry Brévault, Bruno Chauvel, et al.

► **To cite this version:**

. Comité Scientifique Du Haut Conseil Des Biotechnologies, Frédérique Angevin, Claude Bagnis, Avner Bar-Hen, Marie Anne Barny, et al.. Commentaires sur le projet de document consensus de l'OCDE sur les considérations environnementales relatives à l'évaluation des risques associé. Paris, le 23 mai 2018. [Rapport de recherche] Haut Conseil des Biotechnologies. 2018, 25 p. hal-02917623

HAL Id: hal-02917623

<https://hal.inrae.fr/hal-02917623>

Submitted on 19 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.



COMITÉ SCIENTIFIQUE

COMMENTAIRES

sur le projet de document consensus de l'OCDE sur les considérations environnementales relatives à l'évaluation des risques associés à la dissémination de plantes génétiquement modifiées

Paris, le 23 mai 2018

Le Haut Conseil des biotechnologies (HCB) a été sollicité le 4 avril 2018 par la direction générale de l'alimentation du ministère de l'Agriculture et de l'Alimentation et par la direction générale de la prévention des risques du ministère de la Transition écologique et solidaire pour examiner et commenter le projet de document consensus de l'OCDE (version du 3 avril 2018) sur les considérations environnementales relatives à l'évaluation des risques associés à la dissémination de plantes génétiquement modifiées en vue de la réunion du groupe de travail de l'OCDE sur l'harmonisation de la surveillance réglementaire en biotechnologie les 21 et 22 juin 2018.

Le Comité scientifique (CS)¹ du HCB a examiné ce document en séance du 26 avril 2018 sous la présidence de Jean-Christophe Pagès. Les commentaires du CS du HCB à destination de l'OCDE, en version française et anglaise², ont été validés par voie électronique et transmis aux autorités compétentes françaises le 23 mai 2018, et publiés après envoi à l'OCDE le 30 mai 2018.

¹ Les modalités de l'élaboration des commentaires et la composition du CS sont indiquées dans l'Annexe 1.

² La traduction en anglais des commentaires à destination de l'OCDE figure en Annexe 2.

RESUME DES COMMENTAIRES³

Ce document synthétique de l'OCDE expose une démarche globale pour intégrer les considérations environnementales dans l'analyse de risques liés à la dissémination des PGM (plantes génétiquement modifiées). Il propose en particulier une méthodologie d'analyse basée sur des trajectoires plausibles ou enchaînements plausibles d'événements causaux pouvant conduire à un dommage environnemental.

Après examen du document et de la façon dont la méthodologie est appliquée dans les exemples proposés, les experts du CS du HCB soulignent les possibles dérives auxquelles cette approche peut conduire si elle est mal appliquée. Ils indiquent les limites de la méthodologie, les risques de simplification excessive ou de conclusion absurde. Le concept de la méthodologie associée aux trajectoires, sa pertinence et les conditions de son usage restent donc à clarifier.

A ce stade, le CS du HCB n'a pas de préférence marquée concernant la présentation des trajectoires, (tableau et/ou figure et/ou texte). Une proposition alternative de présentation en étoile reflétant la complexité de l'évaluation des risques pour l'environnement a toutefois été formulée. Quel que soit le format choisi *in fine*, le CS du HCB insiste sur la lisibilité du résultat (éviter les flèches au sein d'un texte, accompagner les tableaux de notes explicatives).

Plus généralement, le CS du HCB recommande que la biodiversité dans son ensemble soit mieux prise en compte dans l'évaluation des risques liés à la dissémination des PGM, et que soient clairement considérés les effets de l'adoption d'une variété génétiquement modifiée, les effets sur le long terme d'une telle dissémination, la possibilité d'un transfert de gènes horizontal ainsi que la possibilité de développement de résistance chez les organismes cibles et les risques associés.

³ Ce résumé ne se substitue pas à l'analyse du document développée dans ces commentaires.

TABLE DES MATIERES

1. INTRODUCTION	4
2. COMMENTAIRES A DESTINATION DE L'OCDE	5
2.1. REMARQUES GENERALES	5
2.2. COMMENTAIRES DETAILLES.....	5
2.3. BIBLIOGRAPHIE	15
ANNEXE 1 : ELABORATION DES COMMENTAIRES.....	16
ANNEXE 2 : COMMENTAIRES TRADUITS EN ANGLAIS A DESTINATION DE L'OCDE	17
A2.1. GENERAL COMMENTS	17
A2.2. DETAILED COMMENTS.....	17
A2.3. REFERENCES.....	25

1. Introduction

Considérant que les technologies de modification génétique des plantes pourraient constituer un risque potentiel particulier pour l'environnement, le groupe de travail de l'OCDE sur l'harmonisation de la surveillance réglementaire en biotechnologie (WG-HROB⁴) s'intéresse depuis de nombreuses années aux paramètres de l'évaluation environnementale des biotechnologies. Dans ce cadre, l'OCDE élabore un set de documents dans le quadruple objectif (1) d'apporter une assistance aux instances chargées de l'évaluation des risques pour l'environnement des biotechnologies, (2) de fournir des documents consensus pour faciliter les collaborations et discussions sur le sujet au sein de l'OCDE, (3) d'apporter des documents clés qui peuvent servir non seulement aux pays qui ont déjà établi une réglementation sur le sujet, mais également à ceux qui sont en cours de développement d'une telle réglementation, et (4) d'apporter un ensemble de conseils et de recommandations à toute autre partie prenante qui souhaite être informée sur le sujet. L'un de ces documents est dédié aux considérations environnementales, d'autres concernent la caractérisation moléculaire des plantes transgéniques, la biologie des plantes cultivées, ou encore un document consensus sur les traits ou caractéristiques agronomiques.

L'idée d'élaborer un document consensus sur les considérations environnementales de l'évaluation des risques associés à la dissémination des plantes transgéniques a germé lors d'un meeting du groupe de travail WG-HROB de l'OCDE en 2003. L'objectif du document s'est affiné au fil des ans. Il vise aujourd'hui à faciliter :

- l'identification de possibles effets négatifs associés à la dissémination de plantes transgéniques,
- l'identification de possibles trajectoires (ou enchaînements d'événements plausibles) susceptibles de conduire à un dommage environnemental,
- la formulation d'hypothèses de risque testables,
- l'identification d'éléments d'information permettant de tester ces hypothèses.

Elaboré sous la direction d'un groupe de pilotage international, ce document est la première compilation des différentes sections thématiques rédigées par des sous-groupes dédiés à chacune des considérations environnementales envisagées. Le document a été soumis le 3 avril 2018 à l'ensemble des délégués du groupe de travail WG-HROB de l'OCDE en préparation à une discussion en réunion les 21 et 22 juin 2018.

Parmi les questions à traiter, le comité de pilotage attend notamment des indications sur la forme que devrait prendre la présentation des trajectoires dans le document.

Dans ce contexte, le Comité scientifique (CS) du Haut Conseil des biotechnologies (HCB) a été sollicité le 4 avril 2018 par les autorités compétentes françaises via la direction générale de l'alimentation du ministère de l'Agriculture et de l'Alimentation et la direction générale de la prévention des risques du ministère de la Transition écologique et solidaire pour examiner et commenter le projet de document consensus de l'OCDE (version du 3 avril 2018).

⁴ Working Group on the Harmonisation of Regulatory Oversight in Biotechnology.

2. Commentaires à destination de l'OCDE

2.1. Remarques générales

Ce document synthétique expose une démarche globale pour intégrer les considérations environnementales dans l'analyse de risques liés à la dissémination des PGM. Il propose en particulier une méthodologie d'analyse basée sur des trajectoires plausibles ou enchaînements plausibles d'événements causaux pouvant conduire à un dommage environnemental.

Après examen du document et de la façon dont la méthodologie est appliquée dans les exemples proposés, les experts du CS du HCB soulignent les possibles dérives auxquelles cette approche peut conduire si elle est mal appliquée. Ils indiquent les limites de la méthodologie, les risques de simplification excessive ou de conclusion absurde. Le concept de la méthodologie associée aux trajectoires, sa pertinence et les conditions de son usage restent donc à clarifier.

A ce stade, le CS du HCB n'a pas de préférence marquée concernant la présentation des trajectoires (tableau et/ou figure et/ou texte). Une proposition alternative de présentation en étoile reflétant la complexité de l'évaluation des risques pour l'environnement a toutefois été formulée. Quel que soit le format choisi *in fine*, le CS du HCB insiste sur la lisibilité du résultat (éviter les flèches au sein d'un texte, accompagner les tableaux de notes explicatives).

Le CS du HCB recommande que la biodiversité dans son ensemble soit mieux prise en compte dans l'évaluation des risques liés à la dissémination des PGM, et que soient clairement considérés les effets de l'adoption d'une variété génétiquement modifiée, les effets sur le long terme d'une telle dissémination, la possibilité d'un transfert de gènes horizontal ainsi que la possibilité de développement de résistance chez les organismes cibles et les risques associés.

2.2. Commentaires détaillés

En réponse aux termes de la consultation, le CS du HCB s'est penché en priorité sur la problématique des trajectoires. Des commentaires spécifiques à la méthodologie d'analyse associée aux trajectoires sont transmis en première partie ; des commentaires supplémentaires sont présentés en seconde partie.

2.2.1. Commentaires sur la méthodologie proposée associée aux trajectoires

La méthodologie d'évaluation des risques proposée est exposée dans la [section 2](#) du document de l'OCDE. Au cœur de la méthodologie figure l'analyse de la trajectoire, décrite p. 6 :

"10. When conducting an environmental risk/safety assessment, assessment endpoints are selected based on their potential to be adversely affected by the interaction of the transgenic plant with its receiving environment. Subsequently, a plausible pathway or causal chain of events is devised to describe how harm could occur. Testable risk hypotheses are then formulated to address the pathway identified. If evidence suggests that one or several steps in the pathway are unlikely to take place, then the risk hypotheses are invalidated and one can conclude that the likelihood that the specified harm will be realised via that pathway is negligible. Examples for different assessment endpoints can be found in Section 3."

En français:

« 10. Dans une évaluation des risques pour l'environnement, les critères d'évaluation (attributs spécifiques d'entités à protéger) sont choisis selon la possibilité qu'ils soient affectés par l'interaction de la plante transgénique avec son environnement récepteur. Ensuite, une trajectoire plausible, ou un enchaînement plausible d'événements causaux, est imaginée pour décrire comment un dommage environnemental pourrait advenir. Des

hypothèses de risques vérifiables sont alors formulées pour tester la trajectoire considérée. Si des données suggèrent qu'une ou plusieurs étapes de la trajectoire sont improbables, alors les hypothèses de risques sont invalidées et on peut conclure que la probabilité que le dommage spécifique considéré n'advienne par cette trajectoire est négligeable. Des exemples considérant différents critères d'évaluation sont donnés dans la section 3. »

Le CS du HCB salue cette proposition de procédure générique d'analyse des risques environnementaux. Toutefois, après examen du document et de la façon dont la méthodologie est appliquée dans les exemples proposés, les experts du CS du HCB alertent sur les possibles dérives auxquelles cette approche peut conduire si elle est mal appliquée. A moins d'une incompréhension fondamentale, ils s'inquiètent des limites de la méthodologie, des risques de simplification excessive ou de conclusion absurde.

Logique de la trajectoire et conditionnement des étapes entre elles

On note en particulier un premier niveau de dérive de la méthodologie dans la phrase suivante, répétée dans chaque section du document de l'OCDE (p. 14, 22, 37, 42, 47) :

"Once it is shown that any part of a pathway does not occur, one does not need to continue testing the subsequent steps in the pathway and can conclude that this specific pathway to harm will not occur."

En français:

« A partir du moment où il est prouvé qu'une partie de la trajectoire ne peut se produire, il n'est pas nécessaire de continuer à tester les étapes suivantes de la trajectoire, et on peut conclure que cette trajectoire spécifique qui résulterait en un possible dommage ne se produira pas. »

En effet, la dérive vient du fait que les différentes « étapes » proposées dans les exemples fournis de trajectoires comme enchaînements de causes pouvant conduire à un dommage environnemental donné ne sont pas nécessairement conditionnées les unes aux autres. Il est par ailleurs difficile de garantir que toutes les conditions permettant la réalisation d'une étape sont effectivement envisagées. Une trajectoire peut aussi être simplement mal raisonnée. Enfin, plusieurs de ces trajectoires, plus ou moins indépendantes, plus ou moins ramifiées, peuvent être envisagées pour une même PGM. Ces limites sont illustrées plus loin à partir des études de cas présentés par section du document de l'OCDE.

Hypothèses de risques vérifiables

Les experts du CS du HCB s'interrogent également sur le fait que la méthodologie proposée repose uniquement sur la considération de *"testable risk hypotheses"* (hypothèses de risques vérifiables). De ce fait, les hypothèses envisagées pourraient être malencontreusement limitées par des considérations méthodologiques ou analytiques à mettre en œuvre pour les vérifier. Par exemple, l'hypothèse selon laquelle la dissémination d'une PGM induirait un changement dans les réseaux de co-occurrence des organismes serait difficilement vérifiable, dans la mesure où il faudrait anticiper l'étendue du changement dans des réseaux de co-occurrence d'organismes exposés. Une limitation méthodologique justifie-t-elle pour autant de ne pas envisager une telle hypothèse ? Ne pourrait-on pas concevoir, dans le cas d'une hypothèse non testable avant la dissémination d'une PGM, qu'elle soit considérée après dissémination de la PGM dans le cadre d'un dispositif de surveillance ?

Proposition alternative de représentation de la problématique

Pour éviter les dérives associées à une simplification excessive des scénarios de risques, une représentation en étoile pourrait être envisagée pour mieux refléter la complexité attendue de l'analyse des risques environnementaux associés à la dissémination d'une PGM avec le dommage

environnemental au centre, les situations favorables à l'émergence de ce dommage environnemental en étoile autour, et les hypothèses que l'on peut concevoir et éventuellement tester pour évaluer le risque qu'il n'advienne en troisième cercle.

Les retours des membres du CS du HCB concernant les différents exemples de trajectoires proposés par section sont développés ci-dessous :

3.2 Weediness and Invasiveness

Dans l'exemple de trajectoire conduisant à la réduction de l'abondance d'une espèce de valeur dans des écosystèmes non gérés (p. 15), il semblerait plus logique de faire une distinction entre d'une part les hypothèses nécessaires à la survenue d'un risque (en comparaison du conventionnel) et d'autre part les facteurs qui augmentent le risque. Dans la trajectoire donnée en exemple, la 2^{ème} « étape » seule (dispersion augmentée) pourrait permettre l'établissement de la PGM dans un milieu naturel. Il n'y a pas de raison de conditionner l'évaluation de cette étape à une production de semences augmentée (étape 1). Une forte production de semences augmente la probabilité de l'événement de dispersion donc le risque mais n'est pas nécessaire pour que le risque existe. La même critique peut être formulée pour la trajectoire donnée en exemple en bas de la p. 17. Par ailleurs, écarter l'hypothèse de la possibilité de ce dommage environnemental par le seul fait que la plante ne produise pas plus de graines (étape 1) n'aurait pas de sens.

Concernant l'étape 5 de cette trajectoire (p. 15) : la compétitivité accrue n'est pas forcément un critère valide en soi. Une espèce compétitrice ne pose pas problème si elle n'a pas les capacités à se disperser dans l'environnement. Par contre, l'acquisition de la capacité à se disperser suffira à rendre cette espèce problématique, même si sa capacité de compétition est inchangée. Suggestion : remplacer "*the transgenic plant has increased competition with other plant species*" par "*the transgenic plant has the ability to compete with other plant species*".

3.3 Gene Flow

Dans l'exemple (3) de trajectoire p. 24, il y a incohérence entre les étapes :

1. il semble difficile de faire l'hypothèse que le transgène augmente dans un premier temps la résistance à un stress et donc la production de semences, puis dans un deuxième temps entraîne l'extinction de la population receveuse ;
2. dans le cas où la taille de la population susceptible de recevoir le transgène par flux de gènes est petite en comparaison de la taille de la population transgénique, le risque d'introggression sera très élevé du seul fait du déséquilibre des tailles des nuages polliniques (le pollen transgénique est beaucoup plus abondant que le pollen sauvage). On peut avoir introggression de gènes défavorables pour la population receveuse, entraînant une diminution de sa production de graines et *in fine* son extinction. Dans ce cas, les hypothèses "*the expression of the transgene increases the resistance to a stressor leading to plants producing more seeds*" et "*increased seed production increases the frequency of the transgenes in the sexually compatible genetically distinct small population*" ne sont pas nécessaires.

3.4 Organisms (Animals), Food webs, human/animal health due to no-dietary exposure.

Les exemples de formulation du problème, possibles trajectoires, hypothèses vérifiables et éléments d'information ont paru clairs aux experts, avec une préférence de présentation sous la forme de tableau.

3.6 Plant Health

- 1) Le premier cas analysé concerne l'augmentation de la sensibilité de la plante transgénique en comparaison de son équivalent non transgénique.

L'exemple d'enchaînement logique ou trajectoire proposé pour aboutir à cette augmentation de sensibilité est le suivant (p. 38) :

"In relation to the comparator, the modified trait in the transgenic plant alters the plant's chemical or structural defence mechanisms → the transgenic plant has increased pest susceptibility in terms of disease symptoms and/or insect damage → the increased pest damage leads to a reduction in plant reproductive potential → increased pest susceptibility of the transgenic plant results in reduced vegetative and/or seed yield."

Si l'on tente de traduire en substance l'anglais et les flèches en français, cela pourrait donner le texte suivant :

« Par rapport à son comparateur, le caractère modifié chez la plante transgénique altère les voies de défense par des moyens chimiques ou structuraux. Ceci induit une augmentation de la sensibilité à un pathogène donné ou à un insecte, et se traduit par des symptômes de maladie ou des dommages liés à l'insecte, ce qui affecte le potentiel reproductif de la plante et conduit à une baisse de rendement. »

On peut noter que :

- d'autres enchaînements logiques pourraient également conduire à une augmentation de la sensibilité aux pathogènes. C'est le cas, par exemple, de l'hypothèse où la plante transgénique produirait une substance chimique capable d'attirer le pathogène ;
- le lien logique entre la composition chimique de la plante et la sensibilité aux pathogènes n'est pas évident. D'une part, il est possible qu'une absence de différence métabolique détectable entre la plante transgénique et son équivalent non transgénique ne soit pas suffisante pour conclure que la plante transgénique a une sensibilité aux pathogènes équivalente à celle de son équivalent non transgénique. Par exemple, on pourrait imaginer qu'un port différent des organes floraux engendré par le transgène, sans changer le métabolome de la plante, favorise l'infection par le pathogène. D'autre part, il faut également noter que la mise en évidence d'une différence de composition chimique éventuelle de la plante transgénique avec son équivalent non transgénique n'implique pas forcément de sensibilité accrue au pathogène. Cette différence pourrait aussi bien être neutre ou augmenter la résistance à l'agent pathogène. Ainsi, si le but est de démontrer une sensibilité accrue à un pathogène, il semblerait plus logique de tester directement si la plante transgénique présente une sensibilité accrue à ce pathogène.

Le texte actuel propose cependant de raisonner de la manière suivante (p. 38) :

"if in relation to the comparator, it can be demonstrated that a transgenic plant does not have any significant changes in chemical composition and/or structural make up → that the transgenic plant does not have increased pest susceptibility in terms of disease symptoms and/or insect damage → that there is no reduction in plant reproductive potential."

Une tentative de traduction de l'anglais et des flèches en français peut donner le texte suivant :

« Si l'on peut démontrer qu'il n'y a pas de différences significatives entre la plante transgénique et son comparateur, alors on peut en déduire que la plante n'a pas une sensibilité accrue aux pathogènes en termes de symptômes de maladie et/ou de dommages causés par les insectes, ce qui conduit à conclure que le potentiel reproductif de la plante n'est pas réduit. »

On voit ici les limites de la méthode. Le lien logique n'étant pas établi de manière robuste, la conclusion risque d'être erronée.

Par ailleurs, considérons le cas où le lien logique s'avèrerait robuste. Il faudrait néanmoins pour conclure toujours se référer aux conditions dans lesquelles les expériences de contrôle ont été réalisées. Ainsi, il est connu que la composition chimique d'une plante varie en fonction des conditions de culture (Lemaitre et al., 2008). Il est donc toujours possible que dans une nouvelle condition de culture, il y ait un effet croisé entre l'introduction du transgène et cette nouvelle condition de culture qui conduise de fait à une différence de composition entre la plante transgénique et son équivalent non transgénique. Toute preuve qui se base sur une absence de différences est par nature limitée aux conditions dans lesquelles cette absence de différences a été établie.

2) Le deuxième cas analysé concerne la possibilité que la plante transgénique se comporte comme un réservoir pour des pathogènes d'autres plantes.

Il peut s'avérer particulièrement difficile voire impossible de tester l'hypothèse que la plante transgénique n'ait pas une probabilité supérieure de se comporter comme un réservoir pour des pathogènes d'autres plantes. En effet, les tests en laboratoire ne sont pas forcément représentatifs de la réalité en champ. Par ailleurs, il est difficile de mettre œuvre des tests reproductibles en champ, l'incidence des maladies variant énormément en fonction des conditions climatiques.

Ainsi, l'expression du pouvoir pathogène est très dépendante des conditions environnementales. Par exemple, un tubercule de pomme de terre porteur des bactéries phytopathogènes responsables de la maladie de la jambe noire peut, selon les conditions environnementales rencontrées l'année n, (1) pourrir en terre avant l'émergence d'une plante, (2) permettre l'émergence d'une plante qui sera malade, ou (3) ne pas exprimer de maladie et donner une plante saine dont les tubercules, porteurs de la bactérie, pourront à leur tour permettre éventuellement l'émergence de la maladie l'année n+1 (De Boer, 2004). De plus, les conditions environnementales favorisant un pathogène donné peuvent être au contraire délétères pour un autre pathogène. Il est donc difficile de tester cette hypothèse en champ et d'obtenir une réponse non ambiguë. Seule l'expérimentation au champ sur plusieurs années dans plusieurs régions ayant des conditions pédo-climatiques contrastées pourrait permettre une conclusion robuste.

3) Le troisième cas analysé concerne la possibilité que la plante transgénique puisse conduire à l'émergence d'une nouvelle maladie.

Le cas évoqué concerne la possibilité d'apparition d'un nouveau virus ayant émergé par recombinaison avec le transgène présent dans la plante transgénique. Si on peut démontrer qu'il n'y a pas de recombinaison possible entre le transgène et le virus alors ce risque est inexistant. Ce cas est assez simple et peut facilement être testé en laboratoire.

Néanmoins, il est important d'envisager également dans cette catégorie de risque les interactions écologiques entre espèces conduisant à des déplacements d'espèces. En effet, il est connu qu'une population envahissante de pathogènes ayant contourné un mécanisme de résistance peut remplacer une population préexistante (Persoons et al., 2017). Il est également possible qu'une plante transgénique, dont l'effet escompté est d'éliminer un pathogène ou un insecte, conduise à l'implantation d'un autre pathogène sur la même culture. Par exemple, sur le maïs, il a été montré que l'utilisation d'un insecticide pouvait favoriser un insecte au détriment d'un autre dans la compétition interspécifique (Cordeiro et al., 2014).

3.7 Crop Management Practices

Concernant la présentation des trajectoires, on s'interroge sur l'intérêt de doubler l'information entre un tableau et une figure. En termes de préférence, en l'absence de notes explicatives associées au tableau, la figure présente l'avantage indéniable de guider le lecteur aisément dans les sens de lecture des éléments présentés. La note associée à la figure l'explique de manière univoque. Une telle note serait plus utile au tableau qu'à la figure, mais un excès est préférable à un défaut d'explication.

3.8 Biodiversity

Un expert du CS du HCB a proposé pour cette section un exemple de tableau d'analyse de trajectoire et un texte associé. Ce travail est soumis en contribution à la réflexion de l'OCDE.

<i>Postulated pathway</i>	<i>Testable hypothesis</i>	<i>Examples of information element(s)</i>
<i>Transgenic plant has relevant altered phenotype in relation to the comparator</i>	<i>Transgenic plant does not have a relevant altered phenotype</i>	<i>Change in phenotypic characteristics of the transgenic plant in relation to the comparator; spectrum of activity of the novel gene product/compound</i>
<i>The altered phenotype results in a change in herbicide regime</i>	<i>The transgenic plant is not differently treated with herbicides</i>	<i>Expression pattern of the novel gene product/compound in the transgenic plant (i.e. concentration in various tissues over time); time and frequency of herbicide application</i>
<i>This change in herbicide regime favours the spread of this type of crop, inducing deforestation, reduction of protected / conservation areas</i>	<i>Changes of land use independent of transgenic or non-transgenic plant</i>	<i>Land use and distribution areas of transgenic plants: spatial and temporal variations</i>

« La plante transgénique a un phénotype modifié, qui entraîne un changement dans le régime de contrôle des adventices.

Ce changement dans le régime de contrôle des adventices conduit à une extension de ce type de cultures, aux dépens des jachères, des écosystèmes dits 'naturels' (forêts, zones humides...).

L'hypothèse est donc de changement d'usage des terres associé à l'usage de cet OGM. Elle peut donc être réfutée en démontrant qu'il n'y a pas de changement d'usage des terres en relation avec l'utilisation de cet OGM. »

Pour conclure sur l'analyse des trajectoires et répondre aux questions posées par l'OCDE :

- 1) A ce stade, le CS du HCB n'a pas de préférence marquée concernant la présentation des trajectoires (tableau et/ou figure et/ou texte), étant davantage en interrogation sur le fond et l'applicabilité de la méthodologie proposée. Il remarque juste que pour éviter toute confusion, un texte demanderait à être intégralement et correctement rédigé, sans inclusion de flèches en son sein. Une proposition alternative de présentation en étoile reflétant la complexité de l'évaluation des risques pour l'environnement a été formulée.
- 2) Le document invite les délégués à réagir au paragraphe suivant proposé par le sous-groupe en charge de la partie sur la biodiversité (p. 7) :

"It is important to note that there may be more than one plausible pathway to consider when determining whether an assessment endpoint may be adversely affected by the interaction of a transgenic plant with its receiving environment. Some of these pathways may be very similar to each other, but others quite different. For example, the first few steps could be the same for multiple pathways but as the assessment progresses, it may branch off to consider different hypotheses and information elements. In addition, some pathways may end after just a few steps while others involve a longer process."

En français :

« Il est important de noter qu'il peut y avoir plus d'une trajectoire plausible à considérer pour déterminer si un paramètre d'évaluation peut être affecté négativement par l'interaction d'une plante transgénique avec son environnement récepteur. Certaines de ces trajectoires peuvent être très similaires les unes aux autres, d'autres tout à fait différentes. Ainsi, les toutes premières étapes pourraient être les mêmes pour de nombreuses trajectoires, mais au fur et à mesure de l'évaluation, des hypothèses et éléments d'information tout à fait différents pourraient être amenés à être considérés. De plus, certaines trajectoires peuvent se terminer après quelques étapes alors que d'autres peuvent impliquer un processus plus long. »

L'analyse du CS du HCB s'inscrit en soutien à cet avertissement contre les risques d'une simplification excessive dans l'application de la méthodologie associée aux trajectoires. Le CS du HCB s'interroge aussi sur le fait qu'une réponse négative à une étape du cheminement proposé annule d'office la pertinence de l'ensemble de la trajectoire, même quand les « étapes » ne semblent pas nécessairement conditionnées les unes aux autres. Le concept de la méthodologie associée aux trajectoires, sa pertinence et les conditions de son usage restent donc à clarifier.

2.2.2. Commentaires supplémentaires par section

SECTION 1 – BACKGROUND

Commentaire de forme :

La liste des documents complémentaires énumérés au point 4 prête à confusion. En effet, certains items se réfèrent à un document unique précis, tandis que d'autres se réfèrent à un ensemble de documents sous la forme d'un titre en lettres capitales au pluriel. La confusion est d'autant plus grande que les références bibliographiques citées ici (section 1) sont regroupées entre la section 3.1 et la section 3.2.

Pour améliorer le document, le CS du HCB suggère d'écrire :

- *"Series of biology of plants consensus documents"* au lieu de *"Biology of Plants Consensus Documents"*,
- *"Series of trait consensus documents"* au lieu de *"Trait Consensus Documents"*,

Enfin, la bibliographie devrait soit être compilée à la suite de chaque section, soit figurer à la fin du document.

SECTION 2 – FRAMING ENVIRONMENTAL RISK/SAFETY ASSESSMENT

(Cette section est discutée en 2.2.1)

SECTION 3 – ENVIRONMENTAL CONSIDERATIONS

3.1 General Overview

p. 9 point 6: “*presence of sexually compatible species and wild relatives*” devrait être corrigé en “*presence of sexually compatible species including wild relatives*”.

p. 10 point 7.

“In this document, managed ecosystems are considered to include production areas for agriculture, horticulture, and forestry, and intensive land use areas such as roadsides and urban areas. Unmanaged ecosystems include natural areas, protected reserves and parks, and any other areas with minimal human intervention.”

En français :

« Dans ce document, on considère que les écosystèmes gérés comprennent des zones de production pour l'agriculture, l'horticulture et la foresterie, et des zones d'utilisation intensive des terres, comme les routes et les zones urbaines. Les écosystèmes non gérés comprennent les zones naturelles, les réserves protégées et les parcs, et toutes les autres zones avec une intervention humaine minimale. »

Le CS du HCB s'interroge sur la pertinence de distinguer les « écosystèmes gérés » des « écosystèmes non gérés », tels que définis dans ce paragraphe, dans le contexte de l'évaluation des risques. En effet, en termes écologiques, les deux types d'écosystèmes fournissent des services et peuvent abriter des espèces sauvages d'intérêt. Le CS du HCB suggère plutôt de distinguer le milieu agricole lui-même, qui est le milieu géré directement par l'agriculteur (caractérisé donc par le choix de cultiver ou non une variété transgénique, les méthodes de culture de celle-ci et des autres cultures de la rotation) des autres habitats, semi-naturels ou naturels, dans lesquels une variété transgénique n'est *a priori* jamais introduite volontairement.

3.2 Weediness and Invasiveness

Mis à part les commentaires antérieurs concernant la méthodologie associée aux trajectoires, l'évaluation des potentiels effets néfastes sur l'environnement en raison du caractère adventice ou envahissant de la PGM par rapport à son comparateur est complète et ne nécessite pas de modifications majeures.

Quelques remarques mineures :

- concernant les définitions p. 12-13 : plutôt que d'utiliser un ordre alphabétique, il est suggéré de séparer les définitions de base (*feral plants, invasive plants, invasiveness, volunteers, weed, weediness*) des termes qui concourent à caractériser les adventices d'un point de vue biologique (*dormancy, persistence, seed bank, spread dispersal*) ;
- *Feral/invasive plants* : l'association qui est proposée par définition entre, d'une part les plantes férales et les milieux anthropisés (*managed ecosystems*), et d'autre part les plantes

envahissantes et les milieux « naturels » (*unmanaged ecosystems*) ne correspondent pas aux définitions habituelles de ces termes. Les définitions courantes se basent non sur le type de milieu impacté mais sur l'origine des plantes (les populations férales provenant de plantes cultivées, et les populations envahissantes provenant de plantes sauvages d'un habitat géographiquement éloigné) ;

- le terme *valued species* mériterait d'être défini, considérant la diversité des critères possibles ;
- *reduced abundance of valued species* : en plus de la notion d'impact sur l'abondance des espèces, il paraît important de mettre en avant l'impact potentiel sur la biodiversité même dans sa globalité ;
- le terme *dormancy* p. 14 paragraphe 2 ne devrait-il pas être remplacé par *persistence* ?
- si le risque de dispersion par les pratiques culturales est correctement souligné, il serait souhaitable de citer également ici la possibilité de modification des pratiques culturales liées à la présence de ces plantes, avec un lien à la section 3.7.

3.3 Gene Flow

Le CS du HCB propose une définition plus précise de *vertical gene flow*.

Définition actuelle (p. 20) :

"Vertical gene flow refers to the sexual transfer of genetic material between different individuals belonging to genetically distinct populations; It covers the movement of genes from one variety into other varieties of the same species (intraspecific gene flow), or into other sexually compatible plants or wild species (interspecific gene flow)."

Proposition de définition plus précise :

*"Vertical gene flow refers to the **exchange of genetic material during sexual reproduction** between individuals belonging to genetically distinct populations; It covers the movement of genes from one variety into other varieties **or wild compatible populations** of the same species (intraspecific gene flow), or into other sexually compatible plants or wild species (interspecific gene flow)."*

Le CS du HCB s'interroge sur la nécessité du concept de "*natural hybridisation*". Il apporte de la confusion, en particulier la distinction suivante n'est pas claire : "*This process thus includes cases involving crosses between individuals considered to be conspecific, but not crosses between individuals from the same gene pool that possess alternate states of a polymorphic character*".

En plus de la référence à la notion de "*reproductive biology*", il faudrait décliner la notion de "*recombination*" comme facteur clé impactant l'introgession d'un transgène dans le génome de l'espèce réceptrice en fonction de l'homéologie entre génomes.

3.4 Organisms (Animals), Food Webs, and Human/Animal Health due to Non-dietary Exposure

Cette section décrit clairement les aspects à prendre en compte pour les considérations environnementales dans l'analyse des risques de la dissémination de PGMs sur des organismes animaux, animaux domestiques et humains exposés aux PGMs.

Dans le second paragraphe de cette section, il serait nécessaire de clarifier que la perte de diversité de l'ensemble des organismes exposés doit être considérée et non juste de celle des organismes "*culturally significant or protected*", comme indiqué dans le document.

Enfin, le CS du HCB note l'absence de prise en compte des évolutions possibles sur le terrain, comme la possibilité de développement de résistance chez les populations d'organismes cibles. Le CS du HCB souhaite que le développement de résistance chez les organismes cibles soit considéré, non comme un risque en tant que tel, mais comme un possible élément de contexte résultant de l'introduction de la PGM dans l'environnement, et dont il faut évaluer l'impact potentiel sur l'environnement.

Commentaire de forme : il serait préférable que les raisons pour lesquelles seuls les impacts non-alimentaires des PGM sont considérés (*"Dietary considerations associated with the food and feed use of transgenic plants are beyond the scope of this document; they are more appropriately addressed in the work program of the OECD Working Group on Novel Foods and Feeds and the Codex Alimentarius Commission"*) soient expliquées au début de cette section plutôt que dans le cinquième paragraphe.

3.5 Soil Functions

Les considérations sont assez complètes concernant les risques sur les fonctions microbiennes du sol liés à la plante elle-même. Il manque toutefois la référence aux risques de transfert de gènes de la cassette transgénique à des représentants du microbiote tellurique, comme déjà indiqué par le CS du HCB en 2011. Même s'il reste généralement faible, ce risque est accru avec les plantes transgéniques du fait de la présence de séquences procaryotiques dans leur génome qui favorise la recombinaison avec les génomes bactériens.

3.6 Plant Health

Les commentaires sur ce chapitre sont intégralement présentés en 2.2.1, en relation avec la méthodologie associée aux trajectoires.

3.7 Crop Management Practices

Des pistes d'évaluation sont proposées pour tester l'effet direct des variétés modifiées sur la flore ou la faune mais aussi des effets indirects plus complexes (effets des changements de pratiques de travail du sol liés à l'adoption de la variété modifiée et à la sélection de plantes résistantes).

Une évaluation plus globale des effets de l'adoption de la variété modifiée devrait inclure :

- les conséquences agronomiques : simplification des pratiques (ex. réduction du travail du sol, mais aussi monoculture),
- le risque lié à l'utilisation systématique de la même molécule (nappes phréatiques, sélection de populations résistantes),
- le risque lié à l'utilisation plus importante de la molécule elle-même (cas du dicamba aux USA).

Globalement, l'évaluation des effets environnementaux (positifs ou négatifs) apparaît limitée et devrait être développée. De même, les changements induits sur les systèmes de culture (semis direct) devraient être évoqués même si la forte corrélation entre les pratiques ne facilite pas l'évaluation.

Comme en témoignent les concepts et les termes définis p. 41, les conséquences de l'utilisation des variétés modifiées semblent se limiter à une gestion annuelle des cultures (ce qui s'oppose au caractère *"weediness"* du chapitre 3.2). Il paraît donc nécessaire d'ajouter une évaluation de

la gestion sur le plus long terme, au moins au niveau de la rotation, pour assurer une meilleure appréhension de la conséquence de l'utilisation de ces variétés. Dans ce cadre, on propose d'ajouter le concept de « système de culture », c'est-à-dire l'ensemble des modalités techniques mises en œuvre sur une parcelle cultivée, incluant la nature des cultures, leur ordre de succession et l'ensemble des pratiques culturales (dont le choix des variétés) qui assure une gestion des individus transformés sur un temps plus long (gestion durable).

2.3. Bibliographie

Cordeiro, E.M.G., Correa, A.S., and Guedes, R.N.C. (2014). Insecticide-mediated shift in ecological dominance between two competing species of grain beetles. *PLoS One* 9, 9.

De Boer, S.H. (2004). Blackleg of potato. *The Plant Health Instructor*, DOI:10.1094/PHI-I-2004-0712-1001. Updated 2016.

Lemaitre, T., Gaufichon, L., Boutet-Mercey, S., Christ, A., and Masclaux-Daubresse, C. (2008). Enzymatic and metabolic diagnostic of nitrogen deficiency in *Arabidopsis thaliana* Wassilekija accession. *Plant Cell Physiol* 49, 1056-1065.

Persoons, A., Hayden, K.J., Fabre, B., Frey, P., De Mita, S., Tellier, A., and Halkett, F. (2017). The escalatory Red Queen: population extinction and replacement following arms race dynamics in poplar rust. *Mol Ecol* 26, 1902-1918.

Annexe 1 : Elaboration des commentaires

Ces commentaires ont été élaborés par le CS du HCB à partir de la discussion de rapports d'expertise en séance du 26 avril 2018⁵ sous la présidence du Dr Jean-Christophe Pagès et la vice-présidence du Dr Claudine Franche.

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 :

Frédérique Angevin, Claude Bagnis, Avner Bar-Hen, Marie-Anne Barny, Pascal Boireau, Thierry Brévault, Bruno Chauvel, Cécile Collonnier, Denis Couvet, Elie Dassa, Barbara Demeinex, Claudine Franche, Philippe Guerche, Joël Guillemain, Guillermina Hernandez-Raquet, Jamal Khalife, Bernard Klonjkowski, Marc Lavielle, Valérie Le Corre, François Lefèvre, Olivier Lemaire, Didier Lereclus, Rémi Maximilien, Eliane Meurs, Nadia Naffakh, Didier Nègre, Jean-Louis Noyer, Sergio Ochatt, Jean-Christophe Pagès, Xavier Raynaud, Catherine Regnault-Roger, Michel Renard, Tristan Renault, Patrick Saindrenan, Pascal Simonet, Marie-Béregère Troadec, Bernard Vaissière, Hubert de Verneuil, Jean-Luc Vilotte⁶.

Le document a été examiné par sept experts rapporteurs du CS du HCB sélectionnés pour leurs compétences dans les disciplines requises.

Les membres du CS du HCB remplissent annuellement une déclaration publique d'intérêts. Ils sont également interrogés sur l'existence d'éventuels conflits d'intérêts avant l'examen de chaque dossier. Aucun membre du CS n'a déclaré avoir de conflits d'intérêts qui auraient pu interférer avec l'élaboration de ces commentaires.

⁵ Membres du CS présents et représentés lors de la discussion du projet d'avis en séance du 26 avril 2018 : Frédérique Angevin, Claude Bagnis, Avner Bar-Hen, Marie-Anne Barny, Pascal Boireau, Bruno Chauvel, Cécile Collonnier, Denis Couvet, Elie Dassa, Claudine Franche, Philippe Guerche, Joël Guillemain, Guillermina Hernandez-Raquet, Jamal Khalife, Bernard Klonjkowski, Valérie Le Corre, Olivier Lemaire, Didier Lereclus, Rémi Maximilien, Eliane Meurs, Didier Nègre, Sergio Ochatt, Jean-Christophe Pagès, Catherine Regnault-Roger, Michel Renard, Tristan Renault, Patrick Saindrenan, Pascal Simonet, Marie-Béregère Troadec, Bernard Vaissière, Hubert de Verneuil, Jean-Luc Vilotte

⁶ Composition du CS en vigueur suite au décret de nomination des membres du HCB du 30 décembre 2014, à la loi du 2 décembre 2015, et à l'arrêté du 10 avril 2017 portant nomination des membres du HCB.

Annexe 2 : Commentaires traduits en anglais à destination de l'OCDE

A2.1. General comments

This brief overview sets out a general approach to including environmental considerations in risk assessment for release of GM (genetically modified) plants. In particular, it proposes an assessment method based on plausible pathways or causal chains of events that could result in harm to the environment.

After studying the document and the way in which the method is applied in the examples provided, the experts of the HCB Scientific Committee note the potential distortions to which this approach may give rise if misapplied. They point out the method's limitations and the risks of oversimplification or nonsensical conclusions. The pathway method concept, its relevance and its conditions of use are thus still to be clarified.

At this stage, the HCB Scientific Committee has no particular preference concerning the presentation of pathways (table and/or figure and/or text). However, an alternative proposal has been put forward for a star diagram reflecting the complexity of environmental risk assessment. Whatever the eventual format chosen, the HCB Scientific Committee emphasises that the end result must be clear (no arrows in the text; tables with explanatory notes).

The HCB Scientific Committee recommends that better account be taken of biodiversity as a whole in risk assessment for release of GM plants and that clear consideration be given to the effects of adoption of a GM variety, the long-term effects of its release, the possibility of horizontal gene transfer and the possibility of resistance development in target organisms and the associated risks.

A2.2. Detailed comments

Given the terms of the consultation, the HCB Scientific Committee has first and foremost considered the issue of pathways. Specific comments on the pathway assessment method are to be found in the first part, while additional comments are provided in the second part.

A2.2.1 Comments on proposed pathway method

The proposed risk assessment method is set out in [Section 2](#) of the OECD document. Central to this method is the pathway assessment described on p. 6:

10. When conducting an environmental risk/safety assessment, assessment endpoints are selected based on their potential to be adversely affected by the interaction of the transgenic plant with its receiving environment. Subsequently, a plausible pathway or causal chain of events is devised to describe how harm could occur. Testable risk hypotheses are then formulated to address the pathway identified. If evidence suggests that one or several steps in the pathway are unlikely to take place, then the risk hypotheses are invalidated and one can conclude that the likelihood that the specified harm will be realised via that pathway is negligible. Examples for different assessment endpoints can be found in Section 3.

The HCB Scientific Committee welcomes this proposal for a generic procedure for environmental risk assessment. However, after studying the document and the way in which this method is applied in the examples given, the experts of the HCB Scientific Committee warn of the potential distortions to which this approach may give rise if misapplied. Unless they have fundamentally

misunderstood the document, they have concerns about the limitations of the method and the risks of oversimplification or nonsensical conclusions.

Pathway rationale and interdependence of steps

In particular, a first degree of distortion in the method may be noted in the following sentence, repeated in every section of the OECD document (pp. 14, 22, 37, 42 and 47):

Once it is shown that any part of a pathway does not occur, one does not need to continue testing the subsequent steps in the pathway and can conclude that this specific pathway to harm will not occur.

The distortion arises from the fact that the different 'steps' suggested in the examples provided of pathways or causal chains possibly leading to harm are not necessarily interdependent. Moreover, it is hard to ensure that all the conditions enabling a step to occur have actually been considered. A pathway may also simply be unsound. Last but not least, several such pathways more or less independent of each other and more or less ramified could be envisaged for the same GM plant. These limitations are illustrated below for individual sections of the OECD document, using the case studies provided.

Testable risk hypotheses

The experts of the HCB Scientific Committee also question the fact that the proposed method is confined to consideration of testable risk hypotheses. Because of this, such hypotheses could unintentionally be limited by analytical or methodological considerations for testing them. For example, the hypothesis that release of a GM plant would cause a change in organisms' co-occurrence networks would be hard to test since it would be necessary to predict the extent of change in co-occurrence networks of exposed organisms. Does a methodological limitation warrant failing to consider such a hypothesis? Would it not be conceivable, in the case of a hypothesis that cannot be tested prior to release of a GMP, for it to be considered after release as part of a monitoring plan?

Alternative proposal for presentation

To avoid the distortions bound up with oversimplification of risk scenarios, presentation in the form of a star diagram might be considered, to better reflect the expected complexity of environmental risk analysis for release of a GM plant, with the harm in the middle, situations conducive to the occurrence of this harm in a first tier, and, in a second tier, the hypotheses that may be devised and possibly tested to assess the risk of harm occurring.

Feedback from members of the HCB Scientific Committee on the different examples of pathways provided in each section is set out below:

3.2 Weediness and Invasiveness

In the example of a pathway leading to a reduction in the abundance of valued species in unmanaged ecosystems (p. 15), it would seem more logical to draw a distinction between the hypotheses required for occurrence of a risk (in comparison with a conventional situation) and the factors that increase the risk. In the example of the pathway given, the second 'step' (increased dispersal) could by itself allow establishment of the GMP in a natural environment. There is no reason to make assessment of this step contingent on increased production of seeds (Step 1). Substantial seed production increases the likelihood of the dispersal event and therefore the risk but is not necessary for the risk to exist. The same criticism may be made of the pathway given as an example at the bottom of p. 17. Moreover, dismissing the hypothesis of

potential harm solely on the grounds that the plant does not show increased seed production (Step 1) would not make sense.

Step 5 of the pathway (p. 15): Increased competition is not necessarily a valid criterion in itself. A competitor species is not a problem if it does not have the ability to spread in the environment. On the other hand, if it acquired the ability to spread, the species would become problematic, even if its competitive ability remained the same. Suggestion: Replace *'the transgenic plant has increased competition with other plant species'* by *'the transgenic plant has the ability to compete with other plant species'*.

3.3 Gene Flow

In the third example of a pathway, on p. 24, there is inconsistency between steps:

3. It seems difficult to hypothesise that the *ransgène* will firstly increase resistance to a stressor and therefore increase seed production and secondly entail extinction of the recipient population.
4. If the population at risk of receiving the *ransgène* through gene flow is small in comparison with the transgenic population, the risk of introgression will be very high simply because of the imbalance between the size of pollen clouds (transgenic pollen will be much more abundant than wild pollen). There can be introgression of genes disadvantaging the recipient population, resulting in a reduction in its seed production and ultimately its extinction. In this case the hypotheses *'the expression of the ransgène increases the resistance to a stressor leading to plants producing more seeds'* and *'increased seed production increases the frequency of the ransgène in the sexually compatible genetically distinct small population'* are not required.

3.4 Organisms (Animals), Food Webs, Human/Animal Health due to Non-dietary Exposure

The examples of problem formulation, postulated pathways, testable hypotheses and information elements seemed clear to the experts, who have a slight preference for a presentation in table form.

3.6 Plant Health

- 4) The first case studied concerns the increased pest susceptibility of a transgenic plant in relation to its non-transgenic comparator.

The following example is provided of a pathway or causal chain leading to this increased susceptibility (p. 38):

In relation to the comparator, the modified trait in the transgenic plant alters the plant's chemical or structural defence mechanisms → the transgenic plant has increased pest susceptibility in terms of disease symptoms and/or insect damage → the increased pest damage leads to a reduction in plant reproductive potential → increased pest susceptibility of the transgenic plant results in reduced vegetative and/or seed yield.

It may be noted that:

- In general, the insertion of arrows in the text is ambiguous;
- Other causal chains could also lead to increased pest susceptibility. This would be the case, for example, if the transgenic plant produced a chemical able to attract the pest;
- The causality between the plant's chemical composition and its pest susceptibility is not obvious. On the one hand, it is possible that lack of detectable metabolomic difference between a transgenic plant and its non-transgenic comparator may not be enough to infer

that the former has a pest susceptibility equivalent to that of the latter. For example, it is conceivable that if floral organs are shaped differently as a result of the transgene, this may facilitate infection without changing the plant's transgene. On the other hand, it should also be noted that demonstration of a possible difference in chemical composition between the transgenic plant and its non-transgenic comparator does not necessarily imply increased pest susceptibility. The difference could just as well be neutral or increase pest resistance. Thus, if the aim is to establish increased pest susceptibility, it would seem more logical to test directly whether the transgenic plant shows such susceptibility.

However, the current text offers the following rationale (p. 38):

[I]f in relation to the comparator, it can be demonstrated that a transgenic plant does not have any significant changes in chemical composition and/or structural make up → that the transgenic plant does not have increased pest susceptibility in terms of disease symptoms and/or insect damage → that there is no reduction in plant reproductive potential.

This shows the limitations of the method. Since the causality has not been soundly established, the conclusion may well be wrong.

If we take a case in which causality has been reliably established, it would nevertheless be necessary always to consider the conditions in which the control trials have taken place in order to come to a conclusion. Thus it is known that a plant's chemical composition varies according to its growing conditions (Lemaitre et al., 2008). It is therefore always possible that a difference in composition between the transgenic plant and its non-transgenic comparator may arise in some growing conditions but not in others. Any proof that is based on lack of difference is by nature limited to the conditions in which this lack of difference was established.

5) The second case studied concerns the possibility of the transgenic plant acting as a host for pests that damage other plants.

It may prove particularly difficult or even impossible to test the hypothesis that a transgenic plant is not more likely to act as a host for pests that damage other plants. Laboratory tests are not necessarily representative of actual conditions in the field. Furthermore, it is difficult to carry out tests that can be replicated in the field, since incidence of disease varies enormously with climatic conditions.

Thus expression of pathogenicity is highly dependent on environmental conditions. For example, a potato tuber carrying the plant pathogenic bacteria responsible for blackleg disease may, depending on the environmental conditions in a given year, (1) rot in the ground before emergence of a plant, (2) allow emergence of a plant that will be diseased, or (3) not express disease and provide a healthy plant whose bacteria-carrying tubers may in turn allow emergence of the disease the following year (De Boer, 2004). In addition, the environmental conditions conducive to one pest may be detrimental to another. It is therefore hard to test this hypothesis in the field and get an unambiguous answer. Only field trials over several years in a number of regions with contrasting soil climate conditions could provide a sound conclusion.

6) The third case studied concerns the possibility of a transgenic plant leading to emergence of a novel disease.

The case raised concerns the potential production of a novel virus emerging through recombination with the transgene present in the transgenic plant. If it can be proved that recombination between the transgene and the virus is not possible then the risk is non-existent. This case is quite simple and can easily be tested in the laboratory.

Nevertheless, in this risk category it is also important to consider ecological interactions between species leading to displacement of species. It is known that an invasive pathogen population that

has overcome a resistance mechanism can replace a pre-existing population (Persoons et al., 2017). It is also possible that a transgenic plant whose expected effect is to eliminate a pest may lead to establishment of another pest in the same crop. For example, with maize it has been shown that use of an insecticide could favour one insect pest over another in interspecific competition (Cordeiro et al., 2014).

3.7 Crop Management Practices

With respect to pathway presentation, doubts have been raised regarding the usefulness of duplicating information in a table and a figure. As far as preference is concerned, in the absence of any explanatory notes accompanying the table, the figure has the undeniable advantage of guiding the reader easily through the information provided. The note accompanying the figure explains it clearly. Such a note would be more useful for the table than the figure, but too much explanation is preferable to too little.

3.8 Biodiversity

An HCB Scientific Committee expert has proposed a specimen pathway assessment table and an accompanying text for this section. This is submitted as a contribution to the OECD discussion.

<i>Postulated pathway</i>	<i>Testable hypothesis</i>	<i>Examples of information element(s)</i>
<i>Transgenic plant has relevant altered phenotype in relation to the comparator</i>	<i>Transgenic plant does not have a relevant altered phenotype</i>	<i>Change in phenotypic characteristics of the transgenic plant in relation to the comparator; spectrum of activity of the novel gene product/compound</i>
<i>The altered phenotype results in a change in herbicide regime</i>	<i>The transgenic plant is not differently treated with herbicides</i>	<i>Expression pattern of the novel gene product/compound in the transgenic plant (i.e. concentration in various tissues over time); time and frequency of herbicide application</i>
<i>This change in herbicide regime favours the spread of this type of crop, inducing deforestation, reduction of protected / conservation areas</i>	<i>Changes of land use independent of transgenic or non-transgenic plant</i>	<i>Land use and distribution areas of transgenic plants: spatial and temporal variations</i>

‘The transgenic plant has an altered phenotype, which entails a change in the herbicide regime. This change in the herbicide regime results in spread of this type of crop at the expense of fallow and what are known as ‘natural’ ecosystems (forest, wetland, etc.). The hypothesis is therefore a change in land use associated with use of this GMO. It can thus be disproved by demonstrating that there has been no change in land use connected with use of this GMO.’

To sum up this consideration of pathways and reply to the questions asked by the OECD:

- 3) At this stage the HCB Scientific Committee has no particular preference concerning the presentation of pathways (table and/or figure and/or text), being more concerned about the substance and applicability of the proposed method. It only notes that, to avoid any confusion, a text needs to be drafted properly in full, without any arrows. An alternative proposal has been put forward for a star diagram reflecting the complexity of environmental risk assessment.
- 4) The document invites delegates to comment on the following paragraph proposed by the sub-group responsible for the section on biodiversity (p. 7):

It is important to note that there may be more than one plausible pathway to consider when determining whether an assessment endpoint may be adversely affected by the interaction of a transgenic plant with its receiving environment. Some of these pathways may be very similar to each other, but others quite different. For example, the first few steps could be the same for multiple pathways but as the assessment progresses, it may branch off to consider different hypotheses and information elements. In addition, some pathways may end after just a few steps while others involve a longer process.

The HCB Scientific Committee's appraisal supports this note of caution regarding the risks of oversimplification when applying the pathway method. The HCB Scientific Committee also questions the fact that a negative response for any step of the proposed pathway automatically invalidates the whole pathway, even when the 'steps' do not necessarily seem interdependent. The pathway method concept, its relevance and its conditions of use are thus still to be clarified.

A2.2.2 Additional comments per section

SECTION 1 – BACKGROUND

Comment on form:

The list of background documents given in paragraph 4 is confusing. Some items refer to a single specific document whilst others refer to a set of documents in the form of a capitalised title in the plural. The confusion is all the greater as the references cited here (Section 1) are grouped together between Section 3.1 and Section 3.2.

To improve the document, the HCB Scientific Committee suggests:

- 'Series of biology of plants consensus documents' instead of 'Biology of Plants Consensus Documents',
- 'Series of trait consensus documents' instead of 'Trait Consensus Documents'.

Last but not least, references should appear either after each section or all together at the end of the document.

SECTION 2 – FRAMING ENVIRONMENTAL RISK/SAFETY ASSESSMENT

(This section is discussed in Section 2.2.1 of this document)

SECTION 3 – ENVIRONMENTAL CONSIDERATIONS

3.1 General Overview

p. 9, §6: 'presence of sexually compatible species and wild relatives' should be amended to 'presence of sexually compatible species including wild relatives'.

p. 10, §7:

In this document, managed ecosystems are considered to include production areas for agriculture, horticulture, and forestry, and intensive land use areas such as roadsides and urban areas. Unmanaged ecosystems include natural areas, protected reserves and parks, and any other areas with minimal human intervention.

The HCB Scientific Committee questions the relevance of distinguishing between 'managed ecosystems' and 'unmanaged ecosystems', as defined in this paragraph, in the context of risk assessment. In ecological terms, both types of ecosystem provide services and can support wild species of concern. The HCB Scientific Committee instead suggests distinguishing between the agricultural environment as such, which is the environment managed directly by the farmer (and therefore characterised by the decision to grow or not grow a transgenic variety and by cropping methods for the latter and other rotation crops), and natural or semi-natural habitats, into which a transgenic variety is never deliberately introduced in principle.

3.2 Weediness and Invasiveness

Apart from the points covered by earlier comments on the pathway method, assessment of the potential for adverse effects on the environment due to a GM plant's weediness or invasiveness in relation to its comparator is comprehensive and does not call for any major changes.

A few minor remarks:

- Definitions on pp. 12/13: Rather than using alphabetical order, it is suggested that basic definitions (*feral plants, invasive plants, invasiveness, volunteers, weed and weediness*) be listed separately from terms that can help characterise weeds from a biological point of view (*dormancy, persistence, seed bank and spread/dispersal*);
- *Feral/invasive plants*: The definition's proposed association of feral plants with man-made environments (*managed ecosystems*) on the one hand and invasive plants with 'natural' environments (*unmanaged ecosystems*) on the other does not accord with the usual definitions of these terms. The standard definitions are based not on the type of environment affected but on the origin of the plants (feral populations originating from crop plants, and invasive populations originating from wild plants from a geographically remote habitat);
- The term *valued species* ought to be defined, considering the range of possible criteria;
- *Reduced abundance of valued species*: In addition to the idea of impact on species abundance, it seems important to highlight the potential impact on actual biodiversity as a whole;
- Should the term *persistence* be substituted for *dormancy* in the second paragraph of p. 14?
- While the risk of dispersal due to crop management practices has rightly been emphasised, it would be desirable also to mention here the possibility of changes in crop management practices associated with presence of these plants, with a link to Section 3.7.

3.3 Gene Flow

The HCB Scientific Committee proposes a more precise definition of *vertical gene flow*.

Current definition (p. 20):

Vertical gene flow refers to the sexual transfer of genetic material between different individuals belonging to genetically distinct populations; It covers the movement of genes from one variety into other varieties of the same species (intraspecific gene flow), or into other sexually compatible plants or wild species (interspecific gene flow).

Proposed, more precise, definition:

*Vertical gene flow refers to the **exchange of genetic material during sexual reproduction** between individuals belonging to genetically distinct populations; It covers the movement of genes from one variety into other varieties **or wild compatible populations** of the same species (intraspecific gene flow), or into other sexually compatible plants or wild species (interspecific gene flow).*

The HCB Scientific Committee questions the need for the concept of 'natural hybridisation'. It creates confusion; the following distinction in particular is unclear: 'This process thus includes cases involving crosses between individuals considered to be conspecific, but not crosses between individuals from the same gene pool that possess alternate states of a polymorphic character.'

In addition to referring to the concept of 'reproductive biology', the concept of 'recombination' should be explained as a key factor affecting introgression of a transgene into the genome of the recipient species on the basis of homeology between genomes.

3.4 Organisms (Animals), Food Webs, and Human/Animal Health due to Non-dietary Exposure

This section clearly describes the aspects to be covered by environmental considerations for assessing the risk of release of GM plants for animals and for the health of humans and domestic animals as a result of non-dietary exposure.

In the second paragraph of this section, decreased diversity of all exposed organisms should be considered rather than just that of 'culturally significant or protected organisms', as stated in the document.

Lastly, the HCB Scientific Committee notes a failure to take account of possible evolution on the ground, such as potential resistance development in populations of target organisms. The HCB Scientific Committee wishes resistance development in target organisms to be considered not as a risk as such but as possible background elements resulting from introduction of the GM plant into the environment and whose potential environmental impact must be assessed.

Comment on form: It would be preferable for the grounds on which only the non-food impact of GM plants is considered ('Dietary considerations associated with the food and feed use of transgenic plants are beyond the scope of this document; they are more appropriately addressed in the work program of the OECD Working Group on Novel Foods and Feeds and the Codex Alimentarius Commission') to be explained at the start of this section rather than in the fifth paragraph.

3.5 Soil Functions

The risk considerations are fairly comprehensive for soil microbial functions associated with the plant itself. However, there is no reference to the risk of gene transfer from the transgenic cassette to representatives of soil microbiota, as already pointed out by the HCB Scientific Committee in 2011. Although generally low, this risk is greater with transgenic plants because of the presence of prokaryotic sequences in their genomes that facilitate recombination with bacterial genomes.

3.6 Plant Health

The comments on this section are all to be found in Section 2.2.1 of this document, in connection with the pathway method.

3.7 Crop Management Practices

Methods of assessment are offered for testing the direct effects of modified varieties on flora and fauna but also more complex indirect effects (effects of changes in tillage practices associated with adoption of the modified variety and with selection of resistant plants).

However, a more general assessment of the effects of adoption of the modified variety ought to include:

- Agronomic consequences: simplification of practices (e.g. reduced tillage, but also monoculture),
- Risk associated with systematic use of the same herbicide or pesticide (groundwater, selection of resistant populations),
- Risk associated with increased use of the herbicide or pesticide itself (case of dicamba in the United States).

Overall, the assessment of environmental effects (positive or negative) seems limited and ought to be developed. Similarly, changes brought about in cropping systems (direct drilling) ought to be mentioned even if strong correlation between practices does not facilitate assessment.

As shown by the concepts and terms defined on p. 41, the consequences of using modified varieties seem to be confined to annual crop management (unlike the weediness trait in Section 3.2). It therefore seems necessary to add an assessment of longer-term management, for one whole rotation at least, for a better understanding of the consequences of using these varieties. Here it is proposed that the concept of 'cropping system' be added, that is, all the technical arrangements relating to a cultivated plot, including the nature of crops, their order in the rotation and all cultivation practices (including choice of varieties) for managing GM plants in the longer term (sustainable management).

A2.3. References

Cordeiro, E.M.G., Correa, A.S., and Guedes, R.N.C. (2014). Insecticide-mediated shift in ecological dominance between two competing species of grain beetles. *PLoS One* 9, 9.

De Boer, S.H. (2004). Blackleg of potato. *The Plant Health Instructor*, DOI:10.1094/PHI-I-2004-0712-1001. Updated 2016.

Lemaitre, T., Gaufichon, L., Boutet-Mercey, S., Christ, A., and Masclaux-Daubresse, C. (2008). Enzymatic and metabolic diagnostic of nitrogen deficiency in *Arabidopsis thaliana* Wassileskija accession. *Plant Cell Physiol* 49, 1056-1065.

Persoons, A., Hayden, K.J., Fabre, B., Frey, P., De Mita, S., Tellier, A., and Halkett, F. (2017). The escalatory Red Queen: population extinction and replacement following arms race dynamics in poplar rust. *Mol Ecol* 26, 1902-1918.