

Groupe de travail (GT) « Biotechnologie »

**Procès-verbal de la réunion
du 21 avril 2022**

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

Les avis de l'Anses sont publiés sur son site internet (www.anses.fr).

Étaient présents le 21 avril 2022 - Matin :

Madame Elisabeth BAÉZA, Madame Annick BARRE, Madame Martine CLAUW, Monsieur Jean DEMARQUOY, Monsieur Luc FERRARI, Monsieur Michel GAUTIER, Monsieur Florian GUILLOU, Madame Nolwenn HYMERY, Madame Gisèle KANNY, Monsieur Bernard KLONJKOWSKI, Madame Charlotte LECUREUIL, Monsieur Thomas LALOË, Monsieur Michel LESSIRE, Monsieur François MOREAU-GAUDRY, Monsieur Sergio OCHATT, Madame Agnès PIQUET, Monsieur Pierre ROUGÉ, Madame Béatrice SEGURENS, Monsieur Rémi SERVIEN, Madame Patricia TAILLANDIER, Madame Corinne TEYSSIER, Madame Marie-Bérengère TROADEC, Madame Laurence VERNIS

Coordination scientifique de l'Anses

Étaient excusés :

Madame Karine ADEL-PATIENT, Monsieur Rémy CACHON, Monsieur Alban JACQUES, Madame Valérie LE CORRE, Monsieur Patrick SAINDRENAN, Monsieur Samuel VAITER

Étaient présents le 21 avril 2022 - Après-midi :

Madame Elisabeth BAÉZA, Madame Annick BARRE, Monsieur Jean DEMARQUOY, Monsieur Michel GAUTIER, Monsieur Florian GUILLOU, Madame Nolwenn HYMERY, Madame Gisèle KANNY, Monsieur Bernard KLONJKOWSKI, Madame Charlotte LECUREUIL, Monsieur Thomas LALOË, Monsieur Michel LESSIRE, Monsieur François MOREAU-GAUDRY, Monsieur Sergio OCHATT, Madame Agnès PIQUET, Monsieur Pierre ROUGÉ, Madame Béatrice SEGURENS, Monsieur Rémi SERVIEN, Madame Patricia TAILLANDIER, Madame Corinne TEYSSIER, Madame Marie-Bérengère TROADEC, Madame Laurence VERNIS

Coordination scientifique de l'Anses

Étaient excusés :

Madame Karine ADEL-PATIENT, Monsieur Rémy CACHON, Madame Martine CLAUW, Monsieur Luc FERRARI, Monsieur Alban JACQUES, Madame Valérie LE CORRE, Monsieur Patrick SAINDRENAN, Monsieur Samuel VAITER

Présidence

Monsieur Florian GUILLOU assure la présidence de la séance pour la journée.

1. ORDRE DU JOUR

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

1. Demande d'avis relatif à une demande d'autorisation de mise sur le marché, au titre du Règlement (CE) n° 1829/2003, d'une léghémoglobine de soja produite par fermentation d'une souche de *Komagataella phaffii* (anciennement nommée *Pichia pastoris*) génétiquement modifiée (dossier n° EFSA-GMO-NL-2019-162, saisine n° 2022-SA-0001),
2. Demande d'avis relatif à l'évaluation de données toxicologiques concernant la demande d'autorisation de mise sur le marché, au titre du Règlement (CE) n°1829/2003, du maïs génétiquement modifié (GM) DP4114 x MON810 x MIR604 x NK603 développé pour être tolérant à des herbicides (glyphosate et glufosinate-ammonium) et résistant à certains insectes (lépidoptères et coléoptères), pour l'importation, la transformation ainsi que pour son utilisation en alimentation humaine et animale (dossier n° EFSA-GMO-NL-2018-150 ; saisine n° 2022-SA-0054).

2. GESTION DES RISQUES DE CONFLIT D'INTERETS

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

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

3.1. Demande d'avis relatif à une demande d'autorisation de mise sur le marché, au titre du Règlement (CE) n° 1829/2003, d'une léghémoglobine de soja produite par fermentation d'une souche de *Komagataella phaffii* (anciennement nommée *Pichia pastoris*) génétiquement modifiée (dossier n° EFSA-GMO-NL-2019-162)

Numéro de la saisine : 2022-SA-0001

Le Président vérifie que le quorum est atteint avec 21 experts présents l'après-midi sur 29 composant le GT, dont aucun membre ne présente de risque de conflit d'intérêt pour cette saisine.

Dans le cadre de la réglementation sur les OGM, l'Anses a été saisie le 4 janvier 2022 par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) pour la réalisation de l'expertise suivante : Demande d'avis relatif à une demande d'autorisation de mise sur le marché, au titre du Règlement (CE) n° 1829/2003², d'une

¹ DPI : Déclaration Publique d'Intérêts

² Règlement (CE) n° 1829/2003 du Parlement Européen et du Conseil du 22 septembre 2003 concernant les denrées alimentaires et les aliments pour animaux génétiquement modifiés. JO L 268 du 18.10.2003, pp. 1-23

légghémoglobine de soja produite par fermentation d'une souche de *Komagataella phaffii* (anciennement nommée *Pichia pastoris*) génétiquement modifiée (dossier n° EFSA-GMO-NL-2019-162).

En complément de son expertise par rapport aux exigences sur les OGM, l'EFSA organise aussi l'expertise de ce dossier pour la caractérisation et la sécurité sanitaire de la légghémoglobine synthétisée et son utilisation dans des denrées au titre du Règlement (CE) n° 1331/2008³.

Le produit, objet de la demande d'avis, est un concentré de légghémoglobine LGB2 de soja, produite par une souche génétiquement modifiée de levure *Komagataella phaffii*. Cette préparation, appelée LegH Prep, est destinée à entrer dans la composition de substituts de viande (produits alimentaires non carnés).

La saisine a été présentée lors de la réunion du GT « Biotechnologie » du 20 janvier 2022. Trois experts ont accepté d'être nommés rapporteurs en accord avec le Président du GT, en amont de cette réunion.

L'expertise collective a été réalisée lors des séances des 17 février, 17 mars et 21 avril 2022 sur la base de rapports initiaux rédigés par les trois rapporteurs. Elle a été conduite en se basant sur le document guide de l'EFSA⁴ relatif aux microorganismes génétiquement modifiés, ainsi que sur les éléments complémentaires jugés nécessaires par les experts du GT « Biotechnologie ».

Les discussions ont porté sur :

- la construction génétique et la caractérisation du micro-organisme génétiquement modifié (MGM), souche de production de la légghémoglobine,
- le procédé de production et de purification de la préparation de légghémoglobine (LegH Prep),
- les évaluations de l'allergénicité potentielle de la légghémoglobine, des autres protéines présentes dans la préparation LegH Prep et de l'espèce *Komagataella phaffii*.

Les experts s'accordent pour considérer que les données sont insuffisantes pour pouvoir se prononcer sur la demande du pétitionnaire concernant le classement de la préparation LegH Prep dans la catégorie 3 du classement établi par le document guide de l'EFSA⁴. La catégorie 3 correspond aux produits dérivés de micro-organismes génétiquement modifiés (MGM) ne contenant pas de MGM capables de multiplication ou de transfert de gènes, mais pouvant contenir de l'ADN de la souche MGM (« *Products derived from GMMs in which GMMs capable of multiplication or of transferring genes are not present, but in which newly introduced genes are still present (e.g. heat-inactivated starter cultures)* »).

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

Les experts présents adoptent à l'unanimité des présents les conclusions de l'expertise relative à une demande d'autorisation de mise sur le marché, au titre du Règlement (CE) n° 1829/2003, d'une légghémoglobine de soja produite par fermentation d'une souche de *Komagataella phaffii* (anciennement nommée *Pichia pastoris*) génétiquement modifiée (dossier n° EFSA-GMO-NL-2019-162) ». Le GT « Biotechnologie » conclut : « *Le produit LegH Prep faisant également l'objet d'une demande d'autorisation de mise sur le marché au titre du Règlement (CE) n° 1331/2008 relatif aux additifs, enzymes et arômes alimentaires, le champ d'expertise confié au GT « Biotechnologie »* »

³ Règlement (CE) n° 1331/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 établissant une procédure d'autorisation uniforme pour les additifs, enzymes et arômes alimentaires. J.O. L 354 du 31.12.2008, pp. 1-6.

⁴ Guidance on the Risk Assessment of Genetically Modified Microorganisms and Their Products Intended for Food and Feed Use, 2011

dans le cadre de ce dossier se limite à la caractérisation moléculaire, au procédé de production et à l'allergénicité du produit.

En conclusion des points précédemment exprimés, les risques sanitaires relatifs à la consommation de la préparation LegH Prep, contenant la léghémoglobine, ne peuvent pas être totalement caractérisés sur les domaines expertisés, en raison notamment (i) du manque d'informations sur le traitement thermique final lors du procédé de production, (ii) de l'absence des résultats de recherche des gènes d'antibiorésistance dans le génome de la souche de production et (iii) de l'absence de recherche de cellules viables de la souche de production dans le produit. Les commentaires émis par le GT « Biotechnologie » lors de la période de consultation de l'EFSA et relatifs à ces aspects sont disponibles en annexe de cet avis.

Le GT « Biotechnologie » conclut néanmoins que le potentiel allergénique de la léghémoglobine LGB2 et des protéines de la souche de production présentes dans la préparation LegH Prep peut être considéré comme faible et non préoccupant. »

3.2. Demande d'avis relatif à l'évaluation de données toxicologiques concernant la demande d'autorisation de mise sur le marché, au titre du Règlement (CE) n°1829/2003, du maïs génétiquement modifié DP4114xMON810xMIR604xNK603 développé pour être tolérant à des herbicides (glyphosate et glufosinate-ammonium) et résistant à certains insectes (lépidoptères et coléoptères), pour l'importation, la transformation ainsi que pour son utilisation en alimentation humaine et animale (dossier n° EFSA-GMO-NL-2018-150)

Numéro de la saisine : 2022-SA-0054

Le Président vérifie que le quorum est atteint avec 23 experts présents le matin sur 29 composant le GT, dont aucun membre ne présente de risque de conflit d'intérêt pour cette saisine.

L'Anses a été saisie le 16 mars 2022 par la Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DGCCRF) pour la réalisation de l'expertise suivante : Demande d'avis relatif à l'évaluation de données toxicologiques concernant la demande de mise sur le marché du maïs génétiquement modifié DP4114xMON810xMIR604xNK603, au titre du Règlement (CE) n°1829/2003, développé pour être tolérant à certains herbicides (glyphosate et glufosinate-ammonium) et résistant à certains insectes (lépidoptères et coléoptères), pour l'importation, la transformation ainsi que pour son utilisation en alimentation humaine et animale (dossier n° EFSA-GMO-NL-2018-150).

Le maïs DP4114xMON810xMIR604xNK603 est issu de croisements conventionnels entre les maïs DP4114, MON810, MIR604 et NK603. Il exprime les protéines issues des modifications génétiques présentes dans les 4 événements parentaux :

- les protéines CRY1F, CRY34Ab1, CRY35Ab1, CRY1Ab, mCRY3A. Ce sont des protéines avec des propriétés insecticides qui permettent au maïs DP4114xMON810xMIR604xNK603, de résister à certains insectes (lépidoptères et coléoptères),
- la protéine PAT qui lui confère une tolérance au glufosinate-ammonium et les protéines CP4 EPSPS et CP4 EPSPS L214P, une tolérance au glyphosate,
- la protéine PMI qui a permis la sélection des tissus transformés chez le maïs parental MIR604.

Les évènements DP4114, MON810, MIR604 et NK603, correspondants aux maïs parentaux du maïs empilé DP4114xMON810xMIR604xNK693, ont déjà été évalués par l'EFSA ainsi que par l'Afssa⁵ ou l'Anses, et le Haut Conseil des Biotechnologies (HCB).

Pendant la phase de consultation des Etats membres en 2018, la DGCCRF n'avait pas saisi l'Anses sur le dossier initialement déposé pour la demande d'autorisation de mise sur le marché du maïs génétiquement modifié DP4114xMON810xMIR604xNK603 développé pour être tolérant à certains herbicides (glyphosate et glufosinate-ammonium) et résistant à certains insectes (lépidoptères et coléoptères), pour l'importation, la transformation ainsi que pour son utilisation en alimentation humaine et animale (dossier n° EFSA-GMO-NL-2018-150). Depuis, l'Autorité européenne de sécurité des aliments/European Food Safety Authority (EFSA) a rendu son avis sur ce maïs le 26 janvier 2022⁶. Dans la perspective du vote des Etats membres sur ce dossier au Comité permanent des végétaux, des animaux, des denrées alimentaires et des aliments pour animaux (CPVADAAA), section OGM, la DGCCRF a saisi l'Anses afin qu'elle procède à l'évaluation de certaines données toxicologiques du dossier. Les autres informations présentes dans le dossier n° EFSA-GMO-NL-2018-150 n'ont pas fait l'objet d'une expertise par l'Anses.

La demande d'autorisation de mise sur le marché du maïs DP4114xMON810xMIR604xNK603 ne concerne pas la mise en culture. Si ce maïs venait à être importé, il devrait satisfaire à la réglementation européenne en vigueur relative aux limites maximales de résidus de produits phytopharmaceutiques sur ce type de plantes.

La saisine a été présentée lors de la réunion du GT « Biotechnologie » du 17 mars 2022. Quatre experts ont accepté d'être nommés rapporteurs. L'expertise collective a été réalisée lors de la séance du 21 avril 2022, sur la base de leurs rapports d'expertise. L'évaluation du dossier a été conduite en se basant sur les documents guides du panel GMO de l'EFSA ainsi que sur les éléments complémentaires jugés nécessaires par les experts du GT « Biotechnologie ».

L'expertise du GT « Biotechnologie » a porté sur l'évaluation des données toxicologiques concernant le maïs génétiquement modifié DP4114xMON810xMIR604xNK603 ainsi que le maïs portant l'évènement parental MIR604 pour lequel des données complémentaires ont été présentées. Les maïs GM portant les trois autres évènements parentaux DP4114, MON810 et NK603 n'ont pas fait l'objet de nouvelles expertises dans le cadre de l'expertise par le GT « Biotechnologie » de cette saisine.

Les discussions ont porté principalement sur les variations de certains paramètres biologiques et sur les méthodes statistiques mises en œuvre sur les données issues des études de toxicité orale subchronique pendant 90 jours chez le rat avec des régimes contenant des grains de maïs GM MIR604 ou des grains de maïs GM DP4114xMON810xMIR604xNK603.

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

Les experts présents adoptent à l'unanimité des présents les conclusions de l'expertise relative à l'évaluation de données toxicologiques concernant la demande d'autorisation de mise sur le marché, au titre du Règlement (CE) n°1829/2003, du maïs génétiquement modifié

⁵ Depuis le 1^{er} juillet 2010, l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) et l'Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail (Afsset) ont fusionné pour devenir l'Agence nationale chargée de la sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses).

⁶ EFSA GMO Panel. 2022. "Assessment of genetically modified maize DP4114xMON810xMIR604xNK603 and subcombinations, for food and feed uses, under Regulation (EC) No 1829/2003 (application EFSA-GMO-NL-2018-150)" EFSA Journal 2022;20(3):7134, 38 pp.

DP4114xMON810xMIR604xNK603 développé pour être tolérant à des herbicides (glyphosate et glufosinate-ammonium) et résistant à certains insectes (lépidoptères et coléoptères), pour l'importation, la transformation ainsi que pour son utilisation en alimentation humaine et animale (dossier n° EFSA-GMO-NL-2018-150). Le GT « Biotechnologie » conclut : « *Le champ d'expertise confié au GT « Biotechnologie » dans le cadre de ce dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché du maïs génétiquement modifié DP4114xMON810xMIR604xNK603 se limite à l'évaluation de données toxicologiques. Il est à rappeler également que la demande ne concerne pas la mise en culture.*

L'expertise du GT « Biotechnologie » a porté sur des données toxicologiques concernant le maïs génétiquement modifié DP4114xMON810xMIR604xNK603 ainsi que le maïs portant l'évènement parental MIR604. Les autres informations fournies par le pétitionnaire n'ont pas fait l'objet d'une expertise par l'Anses. De plus, dans la mesure où aucune donnée n'est disponible pour les neuf sous-combinaisons (est exclue la sous-combinaison MON810xNK603 déjà autorisée sur le marché au titre du Règlement n°1829/2003/CE) combinant deux ou trois des évènements MON810, MIR604, NK603 et DP4114, l'expertise de l'Anses ne couvre pas ces dernières.

Les conclusions du GT « Biotechnologie » sur les données toxicologiques analysées du dossier sont les suivantes :

- **Sur le maïs génétiquement modifié portant l'évènement parental MIR604**, considérant que pour les deux études de toxicité orale subchronique menées pendant 90 jours chez le rat et évaluées :
 - o les données historiques du centre investigateur ne sont pas incluses par le pétitionnaire pour plusieurs des paramètres mesurés,
 - o aucune analyse de la puissance statistique n'est présentée,
 - o les effectifs pris en compte ne permettent pas d'avoir une puissance statistique suffisante,

Le GT « Biotechnologie » n'est pas en mesure de se prononcer sur la sécurité sanitaire pour l'Homme et l'animal liée à la consommation du maïs génétiquement modifié MIR604.

- **Sur le maïs génétiquement modifié DP4114xMON810xMIR604xNK603**, considérant que pour l'étude de toxicité orale subchronique menée pendant 90 jours chez le rat et évaluée :
 - o les données historiques précises du centre investigateur pouvant permettre l'interprétation des résultats observés de toxicité rénale chez un rat mâle ne sont pas incluses,
 - o l'analyse de la puissance statistique présentée n'est pas adaptée,
 - o les effectifs pris en compte ne permettent pas d'avoir une puissance statistique suffisante,

le GT « Biotechnologie » n'est pas en mesure de se prononcer sur la sécurité sanitaire pour l'Homme et l'animal liée à la consommation du maïs génétiquement modifié DP4114xMON810xMIR604xNK603. »

M. Florian GUILLOU
Président du GT « BIOTECHNOLOGIE »