

Groupe de travail (GT) « Biotechnologie »

Procès-verbal de la réunion des 22 et 23 novembre 2023

*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 22 novembre 2023 – Matin :

Membres du Groupe de travail « Biotechnologie »

Madame Elisabeth BAÉZA, Madame Annick BARRE, Monsieur Rémy CACHON, Monsieur Jean DEMARQUOY, Madame Agathe FIGAROL, Monsieur Michel GAUTIER, Monsieur Florian GUILLOU, Madame Nolwenn HYMERY, Monsieur Bernard KLONJKOWSKI, Madame Valérie LE CORRE, Madame Charlotte LÉCUREUIL, Monsieur Michel LESSIRE, Monsieur François MOREAU-GAUDRY, Monsieur Sergio OCHATT, Madame Agnès PIQUET, Monsieur Pierre ROUGÉ, Madame Béatrice SÉGURENS, Monsieur Rémi SERVIEN, Madame Patricia TAILLANDIER, Madame Corinne TEYSSIER, Madame Marie-Bérengère TROADEC

Coordination scientifique de l'Anses

Étaient excusés :

Madame Karine ADEL-PATIENT, Monsieur Luc FERRARI, Monsieur Alban JACQUES, Madame Gisèle KANNY, Monsieur Thomas LALOË, Madame Laurence VERNIS

Étaient présents le 22 novembre 2023 – Après-midi :

Membres du Groupe de travail « Biotechnologie »

Madame Elisabeth BAÉZA, Madame Annick BARRE, Monsieur Rémy CACHON, Monsieur Jean DEMARQUOY, Madame Agathe FIGAROL, Monsieur Michel GAUTIER, Monsieur Florian GUILLOU, Madame Nolwenn HYMERY, Monsieur Alban JACQUES, Monsieur Thomas LALOË, Madame Valérie LE CORRE, Madame Charlotte LÉCUREUIL, Monsieur Michel LESSIRE, Monsieur François MOREAU-GAUDRY, Monsieur Sergio OCHATT, Madame Agnès PIQUET, Monsieur Pierre ROUGÉ, Madame Béatrice SÉGURENS, Monsieur Rémi SERVIEN, Madame Patricia TAILLANDIER, Madame Corinne TEYSSIER, Madame Marie-Bérengère TROADEC

Coordination scientifique de l'Anses

Étaient excusés :

Madame Karine ADEL-PATIENT, Monsieur Luc FERRARI, Madame Gisèle KANNY, Monsieur Bernard KLONJKOWSKI, Madame Laurence VERNIS

Étaient présents le 23 novembre 2023 - Matin :

Membres du Groupe de travail « Biotechnologie »

Madame Karine ADEL-PATIENT, Madame Elisabeth BAÉZA, Madame Annick BARRE, Monsieur Rémy CACHON, Monsieur Jean DEMARQUOY, Madame Agathe FIGAROL, Monsieur Michel GAUTIER, Monsieur Florian GUILLOU, Madame Gisèle KANNY, Monsieur Bernard KLONJKOWSKI, Monsieur Thomas LALOË, Madame Valérie LE CORRE, Madame Charlotte LÉCUREUIL, Monsieur Michel LESSIRE, Monsieur François MOREAU-GAUDRY, Monsieur Sergio OCHATT, Madame Agnès PIQUET, Monsieur Pierre ROUGÉ, Madame Béatrice SÉGURENS, Monsieur Rémi SERVIEN, Madame Patricia TAILLANDIER, Madame Corinne TEYSSIER

Coordination scientifique de l'Anses

Étaient excusés :

Monsieur Luc FERRARI, Madame Nolwenn HYMERY, Monsieur Alban JACQUES, Madame Marie-Bérengère TROADEC, Madame Laurence VERNIS

Étaient présents le 23 novembre 2023– Après-midi :

Membres du Groupe de travail « Biotechnologie »

Madame Karine ADEL-PATIENT, Madame Elisabeth BAÉZA, Madame Annick BARRE, Monsieur Rémy CACHON, Monsieur Jean DEMARQUOY, Madame Agathe FIGAROL, Monsieur Michel GAUTIER, Monsieur Florian GUILLOU, Monsieur Alban JACQUES, Madame Gisèle KANNY, Monsieur Bernard KLONJKOWSKI, Monsieur Thomas LALOË, Madame Valérie LE CORRE, Madame Charlotte LÉCUREUIL, Monsieur Michel LESSIRE, Monsieur François MOREAU-GAUDRY, Monsieur Sergio OCHATT, Madame Agnès PIQUET, Monsieur Pierre ROUGÉ, Madame Béatrice SÉGURENS, Monsieur Rémi SERVIEN, Madame Patricia TAILLANDIER, Madame Corinne TEYSSIER

Coordination scientifique de l'Anses

Étaient excusés :

Monsieur Luc FERRARI, Madame Nolwenn HYMERY, Madame Marie-Bérengère TROADEC, Madame Laurence VERNIS

Présidence

Monsieur Florian GUILLOU assure la présidence de la séance pour les journées des 22 et 23 novembre 2023.

1. ORDRE DU JOUR

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

- Demande d'avis relatif à une demande d'autorisation de mise sur le marché au titre du Règlement (CE) n°1829/2003, du maïs génétiquement modifié MON94804, développé pour avoir une teneur réduite en acide gibbérellique afin de limiter la hauteur des plants de maïs, pour l'importation, la transformation ainsi que l'utilisation en alimentation humaine et animale de cet OGM (dossier n°GMFF-2022-10651, saisine n° 2023-SA-0096)
- Demande d'avis relatif à l'analyse scientifique de l'annexe I de la proposition de règlement de la Commission européenne du 5 juillet 2023 relative aux nouvelles techniques génomiques (NTG) – Examen des critères d'équivalence proposés pour définir les plantes NTG de catégorie 1 (autosaisine n° 2023-AUTO-0189).

2. GESTION DES RISQUES DE CONFLIT D'INTERETS

Le résultat de l'analyse des liens d'intérêts déclarés dans les DPI¹ et 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, du maïs génétiquement modifié MON94804, développé pour avoir une teneur réduite en acide gibbérellique afin de limiter la hauteur des plants de maïs, pour l'importation, la transformation ainsi que l'utilisation en alimentation humaine et animale de cet OGM (dossier n°GMFF-2022-10651)

Numéro de la saisine : 2023-SA-0096

Le Président vérifie que le quorum est atteint avec 23 experts présents l'après-midi du jeudi 23 novembre 2023 sur les 27 composant le GT et dont aucun membre ne présente de risque de conflit d'intérêts pour cette saisine.

L'Anses a été saisie le 4 mai 2023 par la Direction Générale de l'Alimentation (DGAI) d'une demande d'avis relatif à la demande d'autorisation de mise sur le marché du maïs MON94804, au titre du Règlement (CE) n°1829/2003, développé pour avoir une teneur réduite en acide gibbérellique afin de limiter la hauteur des plants de maïs, pour l'importation, la transformation ainsi que l'utilisation en alimentation humaine et animale de cet OGM (dossier n°GMFF-2022-10651).

La saisine a été présentée lors de la réunion du GT « Biotechnologie » du 11 mai 2023 et six experts du GT « Biotechnologie » ont accepté d'être désignés rapporteurs. L'expertise collective a été réalisée en séance des 7 juin, 12 juillet et 23 novembre 2023, en se basant sur le document guide

¹ DPI : Déclaration Publique d'Intérêts

de l'EFSA^{2,3} ainsi que sur les éléments complémentaires jugés nécessaires par les experts du GT « Biotechnologie ». Les commentaires à transmettre à l'EFSA ont été validés par le GT en séance du 12 juillet 2023 et transmis à la DGCCRF le 25 juillet 2023 afin d'alimenter la réponse des États membres à la phase de consultation par l'EFSA.

Les rapports d'expertise et les discussions de séance ont porté sur :

- la caractérisation moléculaire de la plante génétiquement modifiée (PGM) ;
- l'évaluation comparative de la composition de la PGM par rapport à des maïs conventionnels ;
- les méthodes statistiques utilisées dans les études ;
- l'évaluation de la toxicité potentielle de l'ARN double brin (ARNdb) nouvellement exprimé, de la PGM et des produits en étant issus, ainsi que l'évaluation de l'exposition alimentaire à cette PGM ;
- l'évaluation de l'allergénicité potentielle de la PGM ;
- l'évaluation comparative des caractéristiques agronomiques et phénotypiques de la PGM par rapport à des maïs conventionnels et l'évaluation des risques environnementaux associés à la PGM.

Des discussions spécifiques ont porté :

- sur l'absence d'indications dans le dossier concernant le fond génétique utilisé pour le maïs MON94804 et celui du témoin utilisé pour les essais en serre ;
- sur l'évaluation des teneurs des précurseurs de la voie de biosynthèse des gibbérellines actives GA1 et GA4 pour lesquels le GT demande un dosage permettant d'identifier une éventuelle modification de composition ou une modification métabolique plus globale consécutive à la diminution de l'expression des GA 20-oxidases codées par les gènes ZmGA20ox3 et ZmGA20ox5. La détermination des teneurs en gibbérellines GA12, GA53, GA3, GA7 et GA44 est aussi demandée par le GT ;
- sur la pertinence de la méthodologie utilisée par le pétitionnaire pour évaluer à l'aide d'outils bioinformatiques, les potentiels effets hors cibles sur le transcriptome du maïs, et l'importance de rechercher également des effets hors cibles sur le transcriptome de l'homme, des animaux consommateurs de maïs et des insectes, considérant que les mi-RNA pourraient traverser la barrière gastro-intestinale. Le même questionnement a été évoqué pour les transcriptomes des bactéries et champignons mais pour ceux-ci, les effets hors cibles potentiels ont été écartés en raison de voies de biosynthèse des gibbérellines différentes ;
- sur la très grande variabilité des teneurs en TSH au niveau des résultats de l'étude de toxicité orale à doses répétées pendant 90 jours chez le rat, notamment entre mâles et femelles mais également entre groupes de différentes doses. Ces données semblent non-interprétables face à des données historiques qui combinent les valeurs moyennes pour les mâles et pour les femelles et insuffisantes puisque recueillies uniquement sur une période d'un an ;
- sur la présence de kystes ovariens observés chez certains animaux ayant consommé du maïs GM dans l'étude de toxicité orale à doses répétées pendant 90 jours chez le rat. Cette observation est comparée par le pétitionnaire à des données historiques qui ne sont pas détaillées et non-interprétables en l'état.

² EFSA GMO Panel. 2010. "Guidance on the environmental risk assessment of genetically modified plants." *EFSA Journal* 8(11): 1879, 111 pp.

³ EFSA GMO Panel. 2011. "Guidance for risk assessment of food and feed from genetically modified plants." *EFSA Journal* 9(5): 2150, 37 pp.

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.

Le GT « Biotechnologie » conclut :

« Ce dossier correspond à une première demande d'autorisation de mise sur le marché pour l'importation, la transformation et l'alimentation humaine et animale du maïs MON94804. Il ne concerne pas sa mise en culture. »

*Considérant notamment,
sur le volet sanitaire :*

- le manque de données concernant l'analyse des effets hors-cible potentiels du miRNA GA20ox_SUP, le dosage des gibbérellines, et les effets de la modification génétique sur le transcriptome du maïs MON94804,*
- le manque de données relatives à l'étude de toxicité orale à dose répétée pendant 90 jours chez le rat avec un aliment contenant du maïs MON94804 (paramètres endocriniens notamment).*

sur le volet environnemental :

- la non prise en compte de la téosinte dans l'évaluation des risques environnementaux,*

le GT « Biotechnologie » estime ne pas pouvoir se prononcer sur la sécurité sanitaire et environnementale du maïs MON94804. ».

Les 23 experts présents l'après-midi du jeudi 23 novembre 2023 adoptent à l'unanimité les conclusions de l'expertise relative à la demande d'avis relatif à une demande d'autorisation de mise sur le marché au titre du Règlement (CE) n°1829/2003, du maïs génétiquement modifié MON94804, développé pour avoir une teneur réduite en acide gibbérellique afin de limiter la hauteur des plants de maïs, pour l'importation, la transformation ainsi que l'utilisation en alimentation humaine et animale de cet OGM (dossier n°GMFF-2022-10651).

3.2. Demande d'avis relatif à l'analyse scientifique de l'annexe I de la proposition de règlement de la Commission européenne du 5 juillet 2023 relative aux nouvelles techniques génomiques (NTG) – Examen des critères d'équivalence proposés pour définir les plantes NTG de catégorie 1

Numéro de l'autosaisine : 2023-AUTO-0189

Le Président vérifie que le quorum est atteint avec 21 experts présents le matin du mercredi 22 novembre 2023 et 22 experts présents le matin du 23 novembre 2023, sur les 27 composant le GT et dont aucun membre ne présente de risque de conflit d'intérêts pour cette saisine.

L'Anses s'est autosaisie le 6 novembre 2023 pour la réalisation de l'expertise suivante : analyse scientifique de l'annexe I de la proposition de règlement de la Commission européenne du 5 juillet 2023 relative aux nouvelles techniques génomiques (NTG) – Examen des critères d'équivalence proposés pour définir les plantes NTG de catégorie 1.

La saisine a été présentée lors de la réunion du GT « Biotechnologie » du 17 octobre 2023 et trois experts du GT « Biotechnologie » ont accepté d'être désignés rapporteurs. L'expertise collective a été réalisée en séance des 22 et 23 novembre 2023, en se basant sur le document technique de la

Commission ainsi que sur les éléments complémentaires jugés nécessaires par les experts du GT « Biotechnologie ». La synthèse a été validée par le GT en séance du 23 novembre 2023 et l'avis de l'Anses a été transmis à l'ensemble des tutelles le 29 novembre 2023 afin d'éclairer la préparation de la décision publique dans le cadre des discussions relatives à la proposition de règlement sur les NTG.

Les principales discussions portent sur :

- Les points de clarification de chaque critère,
- Les demandes de définition de terme, notamment celui de « pool génétique de l'obteneur »,
- L'inclusion ou pas de l'intragenèse dans ces critères,
- La prise en compte de la taille du génome ou de sa ploïdie dans le nombre de modifications génétiques tolérées.

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.

« À l'issue de ses travaux, le GT « Biotechnologie » retient les points suivants :

1) *Manque de clarté :*

- *Les critères d'équivalence manquent singulièrement de clarté, notamment par l'utilisation de termes non univoques (site ciblé, similarité, gène, pool génétique des obtenteurs, séquence d'ADN contiguë) ;*
- *Les critères se focalisent uniquement sur des modifications génétiques localisées dans un « site ciblé » et des séquences similaires. Le « site ciblé » et les séquences similaires sont à définir ; leur définition conditionnera les modifications génétiques considérées ;*
- *L'exclusion de plantes intragéniques des plantes NTG de catégorie 1 n'est pas explicitement indiquée dans les critères et devrait être clarifiée ;*
- *L'exclusion de plantes obtenues par cisgénèse non ciblée des plantes NTG de catégorie 1 n'est pas explicitement indiquée dans les critères et devrait être clarifiée.*

2) *Insuffisance de justifications scientifiques de l'équivalence recherchée entre des plantes NTG respectant les critères proposés et des plantes conventionnelles :*

- *Le seuil maximal de modifications génétiques acceptables proposé est insuffisamment justifié ;*
- *La possibilité ou la probabilité qu'une modification ou une combinaison de modifications donnée soit obtenue par des techniques conventionnelles devrait être considérée ;*
- *Sur la base de l'analyse des pan-génomés, l'acceptation de délétions et inversions sans conditions de taille n'est pas scientifiquement justifiée ;*
- *L'absence de considération des modifications génétiques non intentionnelles potentiellement localisées hors des sites ciblés et des séquences similaires (à part les éléments transgéniques) n'est pas justifiée.*

3) *La non prise en compte de la relation des critères d'équivalence proposés au risque :*

- *Le document technique indique que des catégories de plantes qui seraient équivalentes en type, taille et nombre de variations ou modifications génétiques seraient équivalentes en type de caractères et niveau de risques. Ce postulat n'a pas de justification scientifique ;*
- *La proposition d'un seuil maximal de modifications génétiques acceptables n'est pas scientifiquement fondée en termes de risques : le risque associé n'est pas directement proportionnel à un nombre de modifications quelles qu'elles soient ;*
- *La proposition d'un seuil maximal pour la taille des insertions ou substitutions acceptées n'a pas de sens biologique ; les conséquences fonctionnelles et les risques potentiellement*

associés à une insertion ne sont pas proportionnels à la longueur de sa séquence nucléotidique ;

- L'acceptation de toute délétion ou inversion sans considérer les conséquences fonctionnelles et les risques potentiellement associés n'est pas justifiée ;*
- Le fait que les modifications génétiques non intentionnelles, générées par manque de spécificité dans les séquences similaires à la cible, soient comptabilisées dans le décompte des modifications génétiques proposé sans que leurs possibles effets négatifs ne soient considérés, n'est pas justifié.*

Ainsi, l'analyse des critères proposés visant une équivalence entre plantes NTG et plantes conventionnelles a conduit le GT « Biotechnologie » à considérer la problématique de façon plus globale. Le GT propose que ces critères d'équivalence, basés uniquement sur les aspects moléculaires, qui de plus sont insuffisamment justifiés, prennent en compte les caractères des plantes et leurs éventuels risques. »

Les 21 experts présents le matin du jeudi 23 novembre 2023 (Mme Agnès Piquet est absente de la séance au moment de la validation) adoptent à l'unanimité ces conclusions.

M. Florian GUILLOU
Président du GT « BIOTECHNOLOGIE »