

Maisons-Alfort, le 29 février 2008

AVIS

de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif aux études de toxicité réalisées dans le cadre des demandes de mises sur le marché d'OGM

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a été saisie le 14 décembre 2007 par la Direction générale de la prévention des pollutions et des risques, par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes, par la Direction générale de l'alimentation et par la Direction générale de la santé d'une demande d'avis sur les études de toxicité réalisées dans le cadre des demandes de mise sur le marché d'OGM.

Cette saisine identifie deux questions :

1° Dans le cadre des demandes de mise sur le marché d'OGM, une étude de toxicité sub-chronique (90 jours sur rat) n'est pas systématiquement exigée, notamment dans le cas d'OGM contenant plusieurs transgènes. Nous souhaiterions que vous nous apportiez des arguments scientifiques précisant la nécessité ou non de réaliser systématiquement une étude de toxicité sub-chronique.

2° Actuellement, aucune étude de toxicité chronique (2 ans sur rats) n'est réalisée dans le cadre des demandes de mise sur le marché d'OGM, contrairement à ce qui est fait pour les médicaments. Nous souhaiterions que vous nous apportiez des arguments scientifiques précisant s'il vous paraît pertinent ou non d'envisager que soient effectuées de telles études dans le cadre des demandes de mise sur le marché d'OGM.

Après consultation du Comité d'experts spécialisé "Biotechnologie", réuni le 15 février 2008, l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments apporte les éléments de réponse suivants.

CONTEXTE GENERAL

Dès le début du développement des OGM, les organismes internationaux se sont attachés à mettre en place des réglementations (l'une des dernières étant le règlement CE n°1829/2003 (CE, 2003) et des normes communes relatives à l'évaluation de la sécurité de ces nouveaux produits ainsi que de leurs dérivés pour la santé humaine et animale (ex : principes du Codex Alimentarius (CAC2003) / Lignes directrices de l'Autorité européenne de sécurité des aliments (AESA, 2006). Ces lignes directrices évoluent en fonction de nouvelles données ou de l'expérience acquise (AESA, 2007a). L'AESA a également récemment publié des lignes directrices concernant l'évaluation des OGM comportant plusieurs transgènes¹.

L'évaluation des risques liés à la consommation des denrées alimentaires et aliments dérivés de l'OGM suit une stratégie basée sur l'équivalence substantielle² entre l'OGM et son équivalent³.

¹ **Guidance document** of the scientific panel on genetically modified organisms for the risk assessment of genetically modified plants containing stacked events, adopted on 16 may 2007 (AESA, 2007b).

² **Equivalence substantielle** : la notion d'équivalence substantielle exprime l'idée que les organismes existants qui sont utilisés en tant qu'aliment ou source d'aliment peuvent servir de base à une comparaison lors de l'évaluation de l'innocuité d'un aliment nouveau ou modifié (recommandations relative au règlement (CE) n°258/97, (CE,1997)).

³ **Le témoin non-GM (comparator)** se définit pour une plante comme une plante de la même variété que l'OGM mais qui n'est pas génétiquement modifiée. (OCDE 1993a et b ; CE,1997).

L'évaluation selon les Lignes Directrices de l'AESA comporte une série d'études qui permettent d'observer ou de soupçonner la possible présence d'un effet néfaste dû à la consommation de l'aliment ou de ses dérivés. Les points critiques de l'évaluation concernent l'analyse de l'insertion du transgène dans le génome, la nature du produit du transgène, la non-équivalence de composition chimique, l'observation d'effets délétères lors des études de toxicité aiguë et sub-chronique et la non-équivalence nutritionnelle lors de l'étude sur animal cible. Au vu de l'ensemble des données, l'AESA et l'AFSSA évaluent la sécurité sanitaire de l'OGM et de ses produits dérivés en consommation humaine et animale et, au cas par cas, jugent de la nécessité de compléter les études produites par les industriels.

Une attention toute particulière est portée sur les risques potentiels inhérents au produit d'expression du gène, à ses métabolites et ses produits de dégradation, à l'extinction ou à la surexpression d'un gène directement lié à la modification génétique, à des phénomènes inattendus, conséquences de la modification génétique, tels que la synthèse de facteurs anti-nutritionnels ou de substances toxiques naturellement présentes dans la plante. Il est à noter que ces phénomènes potentiellement responsables de toxicité peuvent également se produire avec des variétés obtenues par sélection conventionnelle n'utilisant pas la transgénèse (pour revue Prakash CS. 2001, Kleter *et al.* 2003).

L'évaluation de la toxicité des OGM repose sur une batterie d'essais selon des protocoles définis, reconnus au niveau international (OCDE guidelines) et réalisés en conformité avec les bonnes pratiques de laboratoire.

Une étude de la valeur alimentaire effectuée sur une espèce cible (poulet le plus souvent) apporte des informations complémentaires aux résultats des études de toxicité. Ces animaux sont, en raison de leur gain de poids rapide, particulièrement sensibles aux effets indésirables des substances présentes dans les aliments.

L'intérêt des études sur animaux de laboratoire dans le cadre de l'évaluation de la sécurité d'aliment composé ou issu d'OGM, a déjà fait l'objet d'un avis de l'AFSSA qui apporte des éléments d'éclairage sur le choix de la durée des essais sur animaux (AFSSA 2002). Ce sujet a également été discuté et documenté dans un récent rapport du panel OGM (AESA, 2007).

Cet avis et les lignes directrices européennes envisagent l'ensemble des essais qui peuvent être mis en œuvre et recommandent de définir, pour chaque OGM, les plus appropriés à l'évaluation de leur sécurité.

QUESTION N°1

Dans le cadre des demandes de mise sur le marché d'OGM, une étude de toxicité sub-chronique (90 jours sur rat) n'est pas systématiquement exigée, notamment dans le cas d'OGM contenant plusieurs transgènes. Nous souhaiterions que vous nous apportiez des arguments scientifiques précisant la nécessité ou non de réaliser systématiquement une étude de toxicité sub-chronique.

Des lignes directrices de l'AESA spécifiques aux OGM contenant plusieurs transgènes⁴ et provenant du croisement conventionnel sexué de 2 organismes, eux-mêmes génétiquement modifiés ont été adoptées en mai 2007. L'évaluation de l'OGM contenant plusieurs transgènes se focalise donc sur l'analyse de la stabilité des transgènes, de l'expression des produits des transgènes, des interactions potentielles entre les événements. Les effets potentiels dépendant de la nature des gènes introduits peuvent provenir d'effets additifs, synergiques ou antagonistes

⁴ Organisme génétiquement modifié provenant du croisement conventionnel sexué de 2 organismes, eux-mêmes génétiquement modifiés, l'hybride obtenu présente les caractères provenant de ses deux parents. On peut aussi obtenir des OGM contenant plusieurs transgènes en effectuant une nouvelle transformation d'une plante génétiquement modifiée. Le contexte de ce document, ne prend pas en compte des OGM ayant subi plusieurs transgénèses.

des produits des gènes ou de leurs métabolites. Compte tenu de la grande diversité des produits des gènes et de leurs effets biologiques, l'AESA recommande de conduire une l'évaluation de l'innocuité de ces produits au cas par cas. Le recours à l'étude de toxicité sub-chronique 90 jours pour les OGM n'est pas imposé de façon systématique par les lignes directrices de l'AESA.

Pour les événements primaires de transformation génétique, l'Afssa recommande fortement la mise en œuvre d'une étude de toxicité sub-chronique 90 jours.

Pour l'évaluation d'OGM contenant plusieurs transgènes, la nécessité de réaliser une étude de toxicité sub-chronique 90 jours est envisagée par l'Afssa dans les cas suivants :

- Les OGM contenant plusieurs transgènes issus de croisement conventionnel portent des événements de transformation génétique nouveaux pour lesquels les produits d'expression des transgènes ne sont pas connus et/ou les effets éventuels sur la sécurité sanitaire n'ont pas été évalués. L'étude de toxicité 90 jours est alors à réaliser soit sur les parents soit directement sur l'hybride.
- Les OGM contenant plusieurs transgènes issus de croisement conventionnel portent des événements de transformation génétique ayant déjà fait l'objet d'une évaluation favorable. Une étude de toxicité sub-chronique 90 jours apparaîtrait alors déterminante dans les situations suivantes :
 - il existe des interactions connues entre les produits d'expression provenant des deux transgènes. Par exemple, les produits d'expression interviennent à des étapes différentes d'une même voie métabolique. D'autres effets que ceux considérés lors de l'évaluation des parents peuvent alors se produire,
 - l'OGM et son témoin non-GM ne sont pas équivalents en substance (mis à part le produit d'expression du transgène).

L'Afssa considère *en revanche* qu'une étude de toxicité sub-chronique 90 jours chez le rongeur n'apparaît pas indispensable lorsque l'ensemble des conditions ci-dessous sont remplies :

- chacun des parents a fait l'objet d'une étude d'évaluation de toxicité sub-chronique de 90 jours chez les rongeurs et les résultats de cette évaluation n'ont révélé aucun effet néfaste,
- le niveau d'expression des produits des transgènes ne diffère pas significativement entre l'hybride et les parents,
- l'expression des protéines d'intérêt met en jeu des cibles moléculaires dont l'activité ou les voies métaboliques auxquelles elles appartiennent sont suffisamment différenciées pour qu'aucune interaction ne puisse être suspectée,
- aucune étude du dossier d'évaluation n'a mis en évidence d'effets néfastes ou délétères de l'OGM par rapport à son témoin.

En conclusion, au-delà des situations analysées ci-dessus, l'Afssa rappelle que la sécurité sanitaire d'un OGM s'apprécie à la lumière d'un faisceau de données prenant également en compte notamment la fonction des transgènes, l'analyse de la composition chimique, l'évaluation de l'allergénicité et l'étude de la valeur nutritionnelle de l'OGM.

QUESTION N°2

Actuellement, aucune étude de toxicité chronique (2 ans sur rats) n'est réalisée dans le cadre des demandes de mise sur le marché d'OGM, contrairement à ce qui est fait pour les médicaments. Nous souhaiterions que vous nous apportiez des arguments scientifiques précisant s'il vous paraît pertinent ou non d'envisager que soient effectuées de telles études dans le cadre des demandes de mise sur le marché d'OGM.

Il convient tout d'abord de rappeler que, dans le cadre de l'évaluation d'un médicament, les études de toxicité chroniques chez le rongeur n'excèdent pas 6 mois.

Les études toxicologiques d'une durée de 2 ans chez le rongeur sont des études visant à évaluer le potentiel cancérigène du médicament (EMEA, 2002). Leurs objectifs sont donc :

- de confirmer ou d'infirmer un potentiel génotoxique (mutagenèse et clastogénèse)
- de vérifier un risque potentiel de cancérogenèse lié à un phénomène épigénétique.

L'évaluation de la sécurité sanitaire d'un OGM prend en compte la recherche d'un éventuel effet toxique non-intentionnel et inattendu d'une consommation régulière de l'OGM ou de ses produits dérivés. De tels effets pourraient être liés : aux produits d'expression du gène, à ses métabolites et ses produits de dégradation ; à la surproduction d'un produit toxique existant naturellement dans les plantes (type alcaloïde...) ; enfin à la présence de nouveaux métabolites ou de résidus issus du traitement de la plante par un herbicide.

L'analyse des OGM évalués jusqu'alors par l'AFSSA montre que ces composés, présents à très faible concentration dans l'OGM et donc dans l'aliment consommé, sont bien documentés et qu'à ce jour aucun n'a été considéré comme évocateur d'un potentiel cancérigène.

Ainsi, si l'on envisage :

- Les produits d'expression du gène, ses métabolites et ses produits de dégradation

Il s'agit généralement d'une protéine. Les produits de dégradation sont donc des peptides et/ou des acides aminés, éventuellement des oligosides. Dans le cas des dossiers évalués par l'AFSSA à ce jour, la présence de ces protéines dans la nature et dans l'alimentation était documentée, (cas des protéines Bt, Betz *et al.* 2000).

De manière générale, l'évaluation de la sécurité de ces protéines repose sur la caractérisation moléculaire et biochimique, la comparaison des structures moléculaires avec les bases de données de protéines toxiques ou allergènes, les essais de dégradation *in vitro*, les études de toxicité aiguë et en administration répétée. Ces données sont présentes dans le dossier technique de demande d'autorisation de mise sur le marché.

Si la modification génétique devait conduire à la production de constituants autre que de nature protéique, la mise en œuvre d'essais complémentaires incluant la recherche d'un potentiel cancérigène et d'anomalies de la reproduction pourrait être préconisée, comme évoqué dans les lignes directrices de l'AESA.

- La possibilité de surproduction d'un produit toxique existant naturellement dans les plantes

Le risque est évalué sur la base de la connaissance de l'organisme en question ainsi que des analyses d'équivalence substantielle entre l'OGM et son témoin non-GM. Les toxines connues d'un organisme (comme par exemple le gossypol dans la graine de cotonnier) sont examinées avec attention chez les variétés génétiquement modifiées et comparées à l'ensemble des données déjà disponibles sur ces composés.

- La présence éventuelle de nouveaux métabolites ou de résidus issus du traitement de la plante par un herbicide

Le risque lié à la présence de métabolites ou de résidus issus du traitement par un herbicide de la plante génétiquement modifiée est évalué dans le cadre de la directive 91/414/CEE (CE, 1991). En effet pour qu'un herbicide ou un produit phytosanitaire soit autorisé sur un type de culture, y compris d'une culture d'OGM, le pétitionnaire doit fournir des études sur les métabolites générés par la dégradation de la molécule mère dans la plante et dans les produits dérivés d'animaux ayant consommés la plante. Ainsi, le devenir du glyphosate a été étudié *in planta* chez plus de 25

espèces dont des espèces transgéniques. Des études ont montré que le schéma métabolique de dégradation était le même chez les PGM et les plantes conventionnelles (UE 1998).

En conclusion, une étude de cancérogénicité sur deux ans ne se justifie pas en routine pour une plante génétiquement modifiée et ne présenterait d'intérêt que si l'ensemble des données disponibles laissait suspecter la présence de produit présentant un potentiel cancérogène, confirmé préalablement par des études de génotoxicité.

L'essai de toxicité sub-chronique de 90 jours sur rongeurs est considéré comme pertinent pour évaluer l'absence d'effets toxiques inattendus ou non intentionnels à long terme. Cependant, l'AFSSA rappelle que des études toxicologiques complémentaires pourraient, au cas par cas, s'avérer nécessaire dans des situations évocatrices par exemple d'un effet toxique inattendu.

Mots clés : OGM, plusieurs transgènes, toxicité chronique.

La Directrice Générale

Pascale BRIAND

BIBLIOGRAPHIE

- AESA, 2006. Guidance document of the scientific panel on genetically modified organisms for the risk assessment of genetically modified plant and derived food and feed. The EFSA Journal (2006), 99: 1-100.
http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa_locale-1178620753812_1178620775747.htm
- AESA, 2007a. Report of the special advisory forum meeting on GMO risk assessment in Europe. 13 November 2007.
http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa_locale-1178620753812_1178656904823.htm
- AESA, 2007b. Guidance Document for the risk assessment of genetically modified plants containing stacked transformation events by the Scientific Panel on Genetically Modified Organisms (GMO). The EFSA Journal (2007), 512:1-5.
http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa_locale-1178620753812_1178623591786.htm
- AESA, 2007c. Report of the scientific panel on genetically modified organisms, "Safety and Nutritional assessment of GM plants and derived food and feed: The role of animal feeding trials", adopted on 12 september 2007.
http://www.efsa.eu.int/EFSA/Call_Consultation/gmo_AnimalFeedingTrials_consultation,0.pdf
- AFSSA, 2002. Rapport du 1^{er} janvier 2002, Evaluation des risques relatifs à la consommation de produits alimentaires composés ou issus d'organismes génétiquement modifiés.
<http://www.afssa.fr/Documents/BIOT1999sa0035Ra.pdf>
- Betz FS, Hammond BG and Fuchs RL, 2000 Safety and Advantages of Bacillus thuringiensis-protected plants to control insect pest, Regul. Toxicol. Pharmacol. 33 :1 p156-173.
- CE, 1991. Directive du Conseil N°91/414/CEE du 15 juillet 1991 concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques. JOCE L 230, 19-08-91, p1-32.
- CE, 1997. Règlement (CE) n°258/97 du Parlement européen et du Conseil du 27 janvier 1997 relatif aux nouveaux aliments et aux nouveaux ingrédients alimentaires. JOCE L43, 14-02-97, p. 1-7.
- CE, 2003. 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. JOCE L268, 18-10-2003, p. 1-23.
- Codex Alimentarius, 2003. Codex principles and guidelines on foods derived from biotechnology. Codex Alimentarius Commission, Joint FAO/WHO Food Standards Programme, Food and Agriculture Organisation: Rome.
<ftp://ftp.fao.org/codex/standard/en/CodexTextsBiotechFoods.pdf>
- EMA, 2002. European Medicine Agency, Note for guidance on carcinogenic potential. CMPMP/SWP/2877/00, EMA July 2002.
<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/swp/287700en.pdf>
- FOSIE, 2003. Food Safety In Europe. Food and Chemical Toxicology : Risk Characterisation of Chemicals in Food and Diet.41, 9, p.1211-1271.
- ILSI, 2004. Nutritional and safety assessments of foods and feeds nutritionally improved through biotechnology. Comprehensive Reviews of Food Science and Food Safety, 3: 35-104.
<http://www.ift.org/pdfs/crfsfs/crfsfsv3n2p0035-0104ms20040106.pdf>

- Kleter GA and Peijnenburg AA, 2003, Presence of potential allergy-related linear epitopes in novel proteins from conventional crops and the implication for the safety assessment of these crops with respect to the current testing of genetically modified crops. *Plant Biotechnol J.* 2003 Sep;1(5):371-80.
- OCDE, 1993a. Safety Considerations for Biotechnology: Scale-up of Crop Plants. OECD, 1993. <http://www.oecd.org/dataoecd/26/26/1958527.pdf?channelId=34537&homeChannelId=33703&fileTitle=Safety+Considerations+for+Biotechnology+Scale-up+of+Crop+Plants>
- OCDE, 1993b. Safety evaluation of foods derived by modern biotechnology: concept and principles. OECD, 1993 <http://www.oecd.org/dataoecd/57/3/1946129.pdf?channelId=34537&homeChannelId=33703&fileTitle=Safety+Evaluation+of+Foods+Derived+by+Modern+Biotechnology+Concepts+and+Principles>
- OCDE guidelines for the testing of chemicals. OECD, Paris. http://www.oecd.org/document/13/0,2340,en_2649_34377_2740429_1_1_1_1,00.html
- Prakash, C.S. 2001 The Genetically Modified Crop Debate in the Context of Agricultural Evolution *Plant Physiol.* 126, 8-15
- UE, 1998 Draphht Assessment Report: Glyphosate-Glyphosate Trimesium 6220.B/ECCO/PSD/98; 21/12/98