
COMITÉ SCIENTIFIQUE

AVIS

en réponse à la saisine HCB – dossier EFSA-GMO-RX009¹.

Paris, le 4 juin 2018

Le Haut Conseil des biotechnologies (HCB) a été saisi le 13 mars 2018 par les autorités compétentes françaises (le ministère de l'Agriculture et de l'Alimentation) d'une demande d'avis relative à une évaluation du dossier **EFSA-GMO-RX-009** de demande de renouvellement d'autorisation de mise sur le marché du soja génétiquement modifié **A2704-12** à des fins d'importation, de transformation, et d'alimentation humaine et animale.

Ce dossier a été déposé par la société **Bayer CropScience LP** auprès de la Commission européenne sur le fondement du **règlement (CE) n° 1829/2003**. Dans le cadre de ce règlement, l'évaluation des dossiers de demande de mise sur le marché est confiée à l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA). Les Etats membres disposent de trois mois pour envoyer leurs commentaires à l'EFSA en contribution à l'évaluation du dossier.

Dans ce contexte, le HCB est invité à proposer des commentaires à destination de l'EFSA au plus tard le 5 juin 2018.

Le Comité scientifique (CS)² du HCB a examiné le dossier en séance du 24 mai 2018 sous la présidence de Jean-Christophe Pagès. Le présent avis a été adopté par voie électronique le 4 juin 2018, transmis aux autorités compétentes le 5 juin 2018 et publié le 9 juin 2018.

¹ La saisine HCB – dossier RX009 est reproduite dans l'Annexe 1.

² Les modalités de l'élaboration de l'avis et la composition du CS sont indiquées dans l'Annexe 2.

RESUME DE L'AVIS³

Le Haut Conseil des biotechnologies (HCB) a été saisi sur le fondement du règlement (CE) n° 1829/2003 d'une demande d'avis relative au dossier EFSA-GMO-RX009 dans le but de proposer des commentaires à destination de l'EFSA⁴ en contribution à l'évaluation européenne du dossier, et d'éclairer les autorités compétentes françaises dans une étape intermédiaire en amont du vote à la Commission européenne. Déposé par la société Bayer CropScience LP, ce dossier est une demande de renouvellement d'autorisation de mise sur le marché du soja génétiquement modifié (GM) A2704-12 à des fins d'importation, de transformation, et d'alimentation humaine et animale dans l'Union européenne.

Description du produit

Le soja (*Glycine max*) A2704-12 exprime une version optimisée du gène *pat* codant la protéine PAT (phosphinothricine N-acétyl-transférase) qui lui confère une tolérance aux herbicides à base de glufosinate d'ammonium, herbicides de contact non spécifiques à large spectre. Le caractère induit par l'expression de ce transgène est stable au cours des générations d'auto-fécondations et de croisements.

L'évènement A2704-12 a été obtenu par bombardement de particules enrobées d'un ADN linéaire comportant le gène *pat* sur des cellules d'apex de plantules. Cet évènement correspond à l'insertion en un seul locus de deux copies en orientation tête-bêche de la cassette d'expression du gène *pat* ; ces deux copies étant reliées par un fragment inversé du plasmide transformant porteur d'un fragment du gène *bla* codant la β -lactamase.

La lignée de soja A2704-12 est autorisée à la culture en Argentine, au Brésil, au Canada, aux Etats-Unis d'Amérique, au Japon et en Uruguay ; pays tiers exportateurs probables pour l'Union européenne.

Remarques générales à destination de l'EFSA

Le Comité scientifique (CS) du HCB propose d'envoyer à l'EFSA les remarques listées dans cet avis concernant les points du dossier identifiés comme critiquables au sujet de l'évaluation des risques environnementaux, dont les principales sont résumées ci-dessous. Les commentaires concernant l'évaluation des risques sanitaires sont envoyés par l'Anses.

Remarques principales :

1. D'ordre général

Contrairement au dossier initial de demande de mise sur le marché du soja A2704-12 (EFSA-GMO-NL-2005-18) où le Canada et les Etats-Unis d'Amérique étaient identifiés comme pays exportateurs de ce soja GM pour l'Union européenne, il n'apparaît pas dans le présent dossier de demande de renouvellement d'autorisation, d'indications sur les provenances des futures importations dans l'Union européenne. Depuis l'autorisation de mise sur le marché de cet OGM⁵ en 2008, d'autres pays ont autorisé le soja A2704-12 à la culture. Le pétitionnaire devrait

³ Ce résumé ne se substitue pas à l'analyse du dossier développée dans cet avis.

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

⁵ OGM : organisme génétiquement modifié

apporter une information plus complète et actualisée sur la culture de ce soja GM dans le cadre de cette demande de renouvellement de mise sur le marché.

2. Concernant l'analyse moléculaire

Le CS du HCB demande au pétitionnaire de clarifier la fonction du gène SEOe, en développant les arguments sur la compensation de son éventuelle perte d'expression, et les conséquences potentielles de la délétion partielle de sa séquence nucléotidique par l'intégration du transgène.

Par ailleurs, le CS du HCB recommande que le niveau de spécificité du test de détection soit vérifié au regard des événements récents produits par le pétitionnaire et de manière plus large. Si la spécificité du test de détection n'est plus vérifiée, le développement d'un test de détection basé sur les fragments de bordure serait alors indiqué.

3. Concernant l'évaluation des risques pour l'environnement

Le CS du HCB est d'accord avec le pétitionnaire sur le fait que le soja A2704-12 ne présente pas de risque pour l'environnement. Néanmoins, le CS du HCB souhaite souligner qu'une surveillance particulière des repousses devrait être menée dans les régions ultrapériphériques de l'Union européenne comme la Guyane si des graines de soja A2704-12 devaient y être importées, du fait de conditions climatiques plus propices aux repousses de soja.

De plus, le CS du HCB souhaiterait signaler le retrait des autorisations de mise sur le marché en France des produits phytopharmaceutiques à base de glufosinate d'ammonium par décision de l'Anses en date du 24 octobre 2017, ce qui implique que le transgène *pat* ne procurerait aucun avantage sélectif aux plantes transgéniques qui le porteraient en France.

4. Concernant les plans de surveillance post-commercialisation

Le CS du HCB note que la surveillance réalisée pendant la période d'autorisation est conforme à la réglementation européenne. Il y a lieu de reconduire les mêmes dispositifs si le renouvellement de l'autorisation est accordé.

Remarques supplémentaires :

Le CS du HCB note que l'Union européenne a ratifié la Convention sur la diversité biologique, qui indique que les pays exportateurs comme importateurs ont des responsabilités internationales en matière de diversité biologique.

Dans ce cadre, certains membres du CS du HCB soulignent qu'il importe de prendre en compte dans ses décisions l'impact de la culture du soja A2704-12 dans les pays tiers exportateurs, sur la biodiversité dans l'Union européenne. Dans cette perspective, et considérant que la diversité biologique des pays importateurs et exportateurs est liée, ils souhaiteraient que le dossier fasse état des données existantes concernant l'impact de cette culture sur la biodiversité des pays producteurs exportateurs.

De plus, ils recommandent que le régulateur prenne en compte dans ses décisions l'influence de l'importation de certains produits, qu'ils soient transgéniques ou non, sur le choix des cultures en Europe, et sur la biodiversité résultant des agrosystèmes associés (Sun *et al.*, 2018).

Enfin, certains membres du CS du HCB soulèvent la question éthique d'autoriser l'importation dans l'Union européenne d'un produit dont la production dans les pays exportateurs impliquera l'exposition des opérateurs à un produit phytopharmaceutique qui a été retiré du marché français pour des raisons sanitaires.

TABLE DES MATIERES

1. INTRODUCTION	5
1.1. CONTEXTE REGLEMENTAIRE DE LA SAISINE	5
1.2. HISTORIQUE DU DOSSIER	6
1.3. PRESENTATION DE LA PLANTE GENETIQUEMENT MODIFIEE.....	7
2. COMMENTAIRES A DESTINATION DE L'EFSA	8
2.1. REMARQUES GENERALES	8
2.2. COMMENTAIRES PAR SECTIONS DEFINIES PAR L'EFSA.....	9
3. BIBLIOGRAPHIE.....	12
ANNEXE 1 : SAISINE	13
ANNEXE 2 : ELABORATION DE L'AVIS.....	14
ANNEXE 3 : COMMENTAIRES TRADUITS EN ANGLAIS A DESTINATION DE L'EFSA	15
A3.1. GENERAL COMMENTS	15
A3.2. COMMENTS PER SECTION	16

1. Introduction

1.1. Contexte réglementaire de la saisine

Le Haut Conseil des biotechnologies (HCB) a été saisi le 13 mars 2018 par les autorités compétentes françaises (le ministère de l'Agriculture et de l'Alimentation) d'une demande d'avis relative à une évaluation du dossier EFSA-GMO-RX-009, portant sur une demande de renouvellement d'autorisation de mise sur le marché du soja génétiquement modifié (GM) A2704-12 à des fins d'importation, transformation et alimentation humaine et animale dans l'Union européenne. Le dossier EFSA-GMO-RX-009 a été déposé par la société Bayer CropScience LP auprès de la Commission européenne sur le fondement du règlement (CE) n° 1829/2003⁶ (EC, 2003).

Les autorisations accordées en vertu du règlement (CE) n° 1829/2003 sont renouvelables pour des périodes de dix ans, et doivent être adressées à la Commission par le titulaire de l'autorisation au plus tard un an avant la date d'expiration. La demande de renouvellement doit comporter les éléments suivants :

- une copie de l'autorisation de mise sur le marché de la denrée alimentaire ;
- un rapport sur les résultats de la surveillance, si cela est stipulé dans l'autorisation ;
- toute autre nouvelle information devenue disponible en ce qui concerne l'évaluation de l'innocuité d'utilisation de la denrée alimentaire et les risques pour le consommateur ou l'environnement liés à la denrée alimentaire en question ;
- le cas échéant, une proposition visant à modifier ou à compléter les conditions de l'autorisation initiale, entre autres les propositions relatives à la future surveillance.

Conformément aux articles 11(6) et 23(6) du règlement (CE) n° 1829/2003, l'EFSA⁷ a publié en 2015 (EFSA, 2015) des recommandations afin d'assister les déposants dans la préparation de leurs dossiers de demande de renouvellement d'autorisation concernant les denrées alimentaires génétiquement modifiées et les aliments génétiquement modifiés pour les animaux. Dans ses recommandations, l'EFSA a établi les informations requises pour se conformer à la réglementation, comprenant l'évaluation de la littérature scientifique sur les 10 ans précédant la soumission du dossier, la mise à jour des analyses bio informatiques, et tout document ou étude menée durant la période d'autorisation.

Sur le fondement du règlement (CE) n° 1829/2003, l'évaluation des dossiers de demande de renouvellement d'autorisation de mise sur le marché de plantes génétiquement modifiées est centralisée par l'EFSA, qui dispose d'un délai de 6 mois, à compter de la date de validation du dossier, pour transmettre son avis à la Commission européenne. En pratique, le décompte de cette période de six mois est suspendu à chaque demande d'information supplémentaire adressée au pétitionnaire.

⁶ Règlement (CE) n° 1829/2003 du Parlement européen et du Conseil du 22 septembre 2003 concernant les denrées alimentaires et les aliments pour animaux génétiquement modifiés. (Plus précisément, pour clarifier une confusion inhérente à la traduction française de ce titre, ce règlement concerne les denrées alimentaires et les aliments pour animaux, ces denrées alimentaires ou aliments pour animaux pouvant consister en des OGM, contenir des OGM, ou être issus d'OGM.): <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:32003R1829:FR:HTML>.

⁷ EFSA : Autorité européenne de sécurité des aliments, traduction de *European Food Safety Authority*.

En parallèle, les Etats membres disposent d'un délai ferme de trois mois pour envoyer leurs commentaires à l'EFSA en contribution à l'évaluation sanitaire et environnementale du dossier. En France, les autorités compétentes saisissent d'une part l'Anses (l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail), pour réaliser l'évaluation sanitaire du dossier, et d'autre part le HCB, pour réaliser l'évaluation environnementale associée à un risque de dissémination de l'OGM⁸. En l'absence d'un tel risque (par exemple, dans le cas d'une mise sur le marché de produits dérivés d'OGM comme des tourteaux de soja), seule l'Anses est saisie. La France couvre ainsi les deux pans de l'évaluation réalisée par l'EFSA. Elle transmet en sus les remarques du Comité économique, éthique et social du HCB concernant les aspects socio-économiques du dossier.

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

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

La procédure de transmission des commentaires à l'EFSA est strictement cadrée. Les autorités compétentes des Etats membres sont invitées à poster des commentaires en ligne, en anglais, dans des formulaires distincts pour chaque section des dossiers. Les sections sont explicitées dans le document d'orientation de l'EFSA relatif à la soumission de dossiers de demande de renouvellement d'autorisation de mise sur le marché de plantes génétiquement modifiées à des fins alimentaires (EFSA, 2015). Ces commentaires doivent être ciblés sur des demandes spécifiques adressées à l'EFSA, soit pour une demande de clarification ou d'information supplémentaire de la part du pétitionnaire, soit pour la prise en compte de remarques spécifiques dans son évaluation des dossiers et l'élaboration de son avis scientifique.

C'est dans ce cadre que le HCB a été saisi. L'objectif de l'avis du HCB est donc de contribuer à l'évaluation environnementale du dossier par l'EFSA.

En fin d'évaluation, la Commission européenne soumettra au vote des Etats membres un projet de décision concernant le renouvellement de l'autorisation de mise sur le marché du soja A2704-12 dans l'Union européenne, élaboré sur la base de l'avis de l'EFSA. Le HCB pourra à nouveau être saisi par les autorités compétentes françaises pour qu'il puisse réviser son évaluation selon les informations supplémentaires versées au dossier depuis son évaluation initiale. A ce stade ultérieur, le HCB rédigera un avis fournissant un éclairage complet sur le dossier à destination du Gouvernement.

1.2. Historique du dossier

L'EFSA a reçu le dossier EFSA-GMO-RX-009 le 3 novembre 2017 et, après vérification de sa conformité réglementaire, l'a validé le 9 mars 2018 et soumis à consultation des Etats membres jusqu'au 9 juin 2018.

⁸ OGM : organisme génétiquement modifié.

Le soja A2704-12 est autorisé à des fins d'importation, de transformation, d'alimentation humaine et animale depuis le 8 septembre 2008 pour une durée de dix ans. L'autorisation actuelle prend donc fin le 7 septembre 2018. La demande de renouvellement a été faite plus d'un an avant la date d'expiration de l'autorisation actuelle, conformément à l'article 11(1) du règlement (CE) n° 1829/2003.

Le présent dossier est une demande de renouvellement d'autorisation de mise sur le marché du soja A2704-12 dans l'Union européenne pour l'importation, la transformation, et l'alimentation humaine et animale.

1.3. Présentation de la plante génétiquement modifiée

Le soja génétiquement modifié A2704-12 exprime une version optimisée de la séquence *pat* de la bactérie du sol *Streptomyces viridochromogenes*, codant une phosphinothricine N-acétyl-transférase (PAT) et conférant une tolérance aux herbicides à base de phosphinothricine, synonyme de glufosinate d'ammonium, herbicides de contact non spécifiques à large spectre. Placé sous le contrôle du promoteur constitutif 35S du virus de la mosaïque du chou-fleur (CaMV), le gène *pat* s'exprime dans tous les tissus de la plante. Le caractère induit par l'expression de ce transgène est stable au cours des générations d'auto-fécondations et de croisements.

Le soja A2704-12 a été obtenu par transformation génétique en utilisant le bombardement de particules enrobées d'un fragment d'ADN linéaire (fragment *PvuI* de 3119 paires de bases (pb) provenant de la digestion du plasmide pB2/35SAcK). L'évènement A2704-12 correspond à l'insertion en un seul locus de deux copies en orientation tête-bêche de la cassette d'expression du gène *pat* ; ces deux copies étant reliées par un fragment inversé du plasmide transformant porteur d'un fragment du gène *bla* codant la β -lactamase.

D'après le dossier de demande de renouvellement, la lignée de soja A2704-12 est autorisée à la culture au Canada, aux Etats-Unis d'Amérique, en Argentine et au Brésil, pays tiers exportateurs probables pour l'Union européenne. En 2016, selon les données figurant dans le dossier de demande de renouvellement, l'importation de soja, génétiquement modifié ou non, depuis le Canada et les Etats-Unis d'Amérique, était estimée à 13196 millions de tonnes, avec une estimation d'importation en France de 655 000 tonnes. Néanmoins, selon les données de l'ISAAA⁹, le soja A2704-12 est également autorisé à la culture au Japon, depuis 2006, et en Uruguay, depuis 2012.

Le pétitionnaire présente dans ce dossier l'évaluation des risques environnementaux et sanitaires associés à l'importation, la transformation et l'utilisation dans l'alimentation humaine et animale du soja A2704-12 dans l'Union européenne. Le CS du HCB propose d'envoyer les remarques suivantes à l'EFSA concernant les points du dossier identifiés comme critiquables au sujet de l'évaluation des risques environnementaux. Les commentaires concernant l'évaluation des risques sanitaires sont envoyés par l'Anses.

⁹ ISAAA : *International service for the acquisition of agri-biotech applications*

2. Commentaires à destination de l'EFSA

2.1. Remarques générales

Commentaire préliminaire :

Deux instances d'évaluation ont été saisies pour l'examen de ce dossier en France : le Haut Conseil des biotechnologies (HCB), saisi par le ministère de l'Agriculture et de l'Alimentation (MAA), et l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses), saisi par le ministère de l'Economie et des Finances (MEF). De manière complémentaire, les commentaires concernant l'évaluation environnementale du dossier sont envoyés par le HCB via le MAA et les commentaires concernant l'évaluation sanitaire du dossier sont envoyés par l'Anses via le MEF.

Remarques principales :

1. D'ordre général

Contrairement au dossier initial de demande de mise sur le marché du soja A2704-12 (EFSA-GMO-NL-2005-18) où le Canada et les Etats-Unis d'Amérique étaient identifiés comme pays exportateurs de ce soja GM pour l'Union européenne, il n'apparaît pas dans le présent dossier de demande de renouvellement d'autorisation, d'indications sur les provenances des futures importations dans l'Union européenne. Depuis l'autorisation de mise sur le marché de cet OGM en 2008, d'autres pays ont autorisé le soja A2704-12 à la culture. Le pétitionnaire devrait apporter une information plus complète et actualisée sur la culture de ce soja GM dans le cadre de cette demande de renouvellement de mise sur le marché.

2. Concernant l'analyse moléculaire

Le Comité scientifique (CS) du HCB demande au pétitionnaire de clarifier la fonction du gène SEOe, en développant les arguments sur la compensation de son éventuelle perte d'expression, et les conséquences potentielles de la délétion partielle de sa séquence nucléotidique par l'intégration du transgène.

Par ailleurs, le CS du HCB recommande que le niveau de spécificité du test de détection soit vérifié au regard des événements de transformation récents produits par le pétitionnaire et de manière plus large. Si la spécificité du test de détection n'est plus vérifiée, le développement d'un test de détection basé sur les fragments de bordure serait alors indiqué.

3. Concernant l'évaluation des risques pour l'environnement

Le CS du HCB est d'accord avec le pétitionnaire sur le fait que le soja A2704-12 ne présente pas de risque pour l'environnement. Néanmoins, le CS du HCB souhaite souligner qu'une surveillance particulière des repousses devrait être menée dans les régions ultrapériphériques de l'Union européenne comme la Guyane si des graines de soja A2704-12 devaient y être importées, du fait de conditions climatiques plus propices aux repousses de soja.

De plus, le CS du HCB souhaiterait signaler le retrait des autorisations de mise sur le marché en France des produits phytopharmaceutiques à base de glufosinate d'ammonium par décision de l'Anses en date du 24 octobre 2017, ce qui implique que le transgène *pat* ne procurerait aucun avantage sélectif aux plantes transgéniques qui le porteraient en France.

4. Concernant les plans de surveillance post-commercialisation

Le CS du HCB note que la surveillance réalisée pendant la période d'autorisation est conforme à la réglementation européenne. Il y a lieu de reconduire les mêmes dispositifs si le renouvellement de l'autorisation est accordé.

Remarques supplémentaires :

Le CS du HCB note que l'Union européenne a ratifié la Convention sur la diversité biologique, qui indique que les pays exportateurs comme importateurs ont des responsabilités internationales en matière de diversité biologique.

Dans ce cadre, certains membres du CS du HCB soulignent qu'il importe de prendre en compte dans ses décisions l'impact de la culture du soja A2704-12 dans les pays tiers exportateurs, sur la biodiversité dans l'Union européenne. Dans cette perspective, et considérant que la diversité biologique des pays importateurs et exportateurs est liée, ils souhaiteraient que le dossier fasse état des données existantes concernant l'impact de cette culture sur la biodiversité des pays producteurs exportateurs.

De plus, ils recommandent que le régulateur prenne en compte dans ses décisions l'influence de l'importation de certains produits, qu'ils soient transgéniques ou non, sur le choix des cultures en Europe, et sur la biodiversité résultant des agrosystèmes associés. Voir notamment la publication sur le sujet de Sun *et al.* (2018).

Enfin, certains membres du CS du HCB soulèvent la question éthique d'autoriser l'importation dans l'Union européenne d'un produit dont la production dans les pays exportateurs impliquera l'exposition des opérateurs à un produit phytopharmaceutique qui a été retiré du marché français pour des raisons sanitaires.

2.2. Commentaires par sections définies par l'EFSA

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

3. Any other new information, which has become available, with regard to the evaluation of the safety of the food/feed and the risks of the food/feed to humans, animals or the environment

a. Systematic search and evaluation of literature

Appendice M-613600-01-1:

La revue bibliographique présentée dans le dossier de demande de renouvellement suit les recommandations de l'EFSA¹⁰ en se basant sur deux questions de structure « PECO ». Il est

¹⁰ EFSA (European Food Safety Authority), Devos Y, Guajardo IM, Glanville J and Waigmann E (2017). L'EFSA recommande de formuler explicitement les questions qui sont adressées par la revue bibliographique. Ces questions doivent être composées des éléments clés suivants, en anglais : « Population(s) » [P], « Intervention(s) » [I] or « Exposure » [E], « Comparator(s) » [C], and « Outcome(s) » [O],

néanmoins à noter l'absence de mots clés relatifs au caractère introduit dans le soja A2704-12 dans cette revue bibliographique. Le CS du HCB a pris note de la réponse du pétitionnaire à la question de l'EFSA quant à ses raisons de ne pas avoir utilisé ce type de mots clés pour la revue bibliographique, et souhaite indiquer que cette réponse ne lui semble pas satisfaisante.

En effet, selon les recommandations de l'EFSA, l'objectif d'une telle revue bibliographique est de permettre l'identification de publications relatant de potentiels effets négatifs de l'OGM considéré sur la santé humaine et animale ainsi que sur l'environnement. Dans sa réponse, le pétitionnaire indique que des mots clés tels que « tolérant à un herbicide » et « glufosinate » sont trop généraux et que leur utilisation conduirait à l'obtention de résultats non spécifiques à l'évènement A2704-12. Afin d'illustrer sa réponse, le pétitionnaire a fait une recherche en utilisant la chaîne de mots clés "(SOY? AND ((HERBICID? OR GLUFOSINATE)(2A)(RESISTAN? OR TOLERAN?)))", aboutissant à 2918 résultats parmi lesquels uniquement 32 sont retrouvés dans la revue bibliographique présentée dans le dossier et conduite pour cibler spécifiquement l'évènement A2704-12.

Il apparaît nécessaire pour le CS du HCB de couvrir par cette revue bibliographique un spectre plus large que l'évènement lui-même et d'inclure la recherche de risques potentiels dus au caractère introduit dans l'OGM. Ainsi, il serait possible d'interroger si le caractère introduit pourrait induire des risques sur l'environnement en suivant une structure de question de type « PICO », ce qui inclurait dans la chaîne de mots clés des termes relatifs au glufosinate.

b. Updated bioinformatics

i. Bioinformatic analyses to assess any interruption of plant genes by the insert(s) in the GM food and feed

Request for renewal, p. 6:

"Due to continuous updates to the NCBI databases it has been determined that the gene is a endogenous soybean gene the Glycine max sieve element occlusion gene (SEO) e protein encoding gene. As this gene is part of a multi-gene family, gene redundancy for this gene in the soybean genome is very likely."

Appendice M-271071-02-2, p. 10:

"Glycine max contains at least 21 genes encoding for SEO proteins, including the SEO e gene which is together with SEO m, d and c parts of subgroup 5 (Rüping, 2010)."

Le CS du HCB regrette que le pétitionnaire n'ait pas apporté plus d'éléments sur la fonction de cette protéine SEOe et sur les conséquences de la délétion partielle de sa séquence nucléotidique par l'intégration du transgène. Ainsi, pour cette partie, le CS du HCB est en accord avec les questions soulevées par l'EFSA dans sa lettre au pétitionnaire du 8 mai 2018 (Ref. EW/SM/FA/KP/yog-OC-2018-19357556). De plus, même si la compensation de l'expression de ce gène est envisageable par les autres membres de la famille multigénique au vu des données de phylogénétique et d'expression, dont le pétitionnaire ne fait pas mention, présentées dans l'article cité par le pétitionnaire (Rüping *et al.*, 2010) ; une vérification expérimentale couvrant différentes conditions de culture pourrait être envisagée. A minima, le CS du HCB demande au pétitionnaire de développer son argumentation sur la compensation potentielle d'une éventuelle perte de l'expression de ce gène. Par ailleurs, la structure de la région délétée de 2082 pb

qui définissent les structures de questions de type « PECO » ou « PICO » et des éléments clés, en anglais « Index test » [I], « Target condition » [T] pour une structure de type « PIT ».

mériterait d'être mieux caractérisée et explicitement décrite dans le dossier de demande de renouvellement.

ii. Bioinformatic analyses to identify whether the newly expressed proteins show similarity with known toxic and/or allergenic proteins

Voir les commentaires de l'Anses, transmis à l'EFSA par le ministère de l'Economie et des Finances.

iii. Bioinformatic analyses to identify whether open reading frames present within the insert and spanning the junctions between the inserts and the flanking genomic DNA, potentially encode peptides with similarity to known allergic or toxic proteins

Voir les commentaires de l'Anses, transmis à l'EFSA par le ministère de l'Economie et des Finances.

4. Overall assessment

Le CS du HCB tient à signaler que même si le risque de dissémination du transgène par les graines est négligeable dans les régions de l'Union européenne de climat tempéré, la situation est différente pour certaines régions ultrapériphériques du fait d'un climat tropical plus propice aux repousses de soja. C'est notamment vrai pour la Guyane où la culture de soja est testée par la France. Une surveillance des repousses devra être mise en place dans ces régions si des graines de soja génétiquement modifiées venaient à y être importées.

Detection Method

Request for renewal, p. 11:

“As elaborated in the general information in this application the event-specific detection method for the quantification of soybean A2704-12 has been validated by Institute for Health and Consumer Protection (DG Joint Research Center, JRC). At the moment of the renewal request the method is fit-for-purpose. The updated sequence information as described in section 3 has no impact on the detection methods for the soybean A2704-12 event.”

D'après les données présentées dans le dossier de renouvellement, aucune différence n'a été détectée entre la séquence d'une génération précoce T4 (Peeters, 2016, mise à jour dans Peeters, 2017), et celle d'une variété commercialisée en 2016 porteuse de l'évènement A2704-12, ce qui tend à démontrer que l'insert est stable et que la méthode de détection est donc toujours utilisable *a priori*.

Néanmoins, le CS du HCB se questionne sur la nature de ce test indiqué par le pétitionnaire comme spécifique à l'évènement, mais qui pourrait en fait être considéré comme spécifique à l'insert. En effet, le test de détection a été développé sur la zone intermédiaire entre les deux cassettes d'expression du gène *pat*, zone correspondant à un fragment inversé du plasmide transformant, qui serait spécifique à l'évènement. La présence de micro-homologies, pouvant favoriser de tels réarrangements, ne peut pas être exclue ; il serait alors possible qu'un réarrangement similaire se produise lors d'un autre évènement de transformation. Le niveau de spécificité du test de détection devrait être vérifié au regard des évènements récents produits par le pétitionnaire et de manière plus large. Si la spécificité du test de détection n'est plus

vérifiée, le développement d'un test de détection basé sur les fragments de bordure serait alors indiqué.

Par ailleurs, le CS du HCB a noté l'absence de séquençage bidirectionnel pour une partie de l'insert et de la bordure 3' ce qui n'est pas en accord avec la réglementation, et s'est assuré auprès de l'EURL que les données de séquençage complémentaire demandées par l'EURL ont bien été transmises et validées depuis la validation par l'EFSA du dossier.

3. Bibliographie

EC (2003). Regulation (EC) No 1829/2003 of the European Parliament and of the Council of 22 September 2003 on genetically modified food and feed. Official Journal of the European Union L268, 1-23.

EFSA (European Food Safety Authority), Devos Y, Guajardo IM, Glanville J and Waigmann E (2017). Explanatory note on literature searching conducted in the context of GMO applications for (renewed) market authorisation and annual post-market environmental monitoring reports on GMOs authorized in the EU market. EFSA supporting publications 2017:EN-1207. 48 pp. doi:10.2903/sp.efsa.2017.EN-1207

EFSA GMO Panel (EFSA Panel on Genetically Modified Organisms) (2015). Guidance for renewal applications of genetically modified food and feed authorised under Regulation (EC) No 1829/2003. EFSA Journal 13(6):4129, 8 pp. doi:10.2903/j.efsa.2015.4129.

Rüping, B., Ernst, A.M., Jekat, S.B., Nordzieke, S., Reineke, A.R., Müller, B., Bornberg-Bauer, E., Prüfer, D., and Noll, G.A. (2010). Molecular and phylogenetic characterization of the sieve element occlusion gene family in *Fabaceae* and non-*Fabaceae* plants. BMC Plant Biology 10, 219.

Sun, J., Mooney, H., Wu, W., Tang, H., Tong, Y., Xu, Z., Huang, B., Cheng, Y., Yang, X., Wei, D., Zhang, F., and Liu, J. (2018). Importing food damages domestic environment: Evidence from global soybean trade. PNAS 115(21), 5415-5419.

Annexe 1 : Saisine

A - 2018 - 420

REÇU LE
5 MARS 2018



MINISTÈRE DE L'AGRICULTURE
ET DE L'ALIMENTATION

Direction générale de
l'alimentation

Service des actions
sanitaires en production
primaire

Sous direction de la
qualité, de la santé et de
la protection des
végétaux

Bureau des semences et
de la protection intégrée
des cultures

251, rue de Vaugirard
75732 Paris cedex 15

Monsieur Jean-Christophe PAGES
Président du Haut conseil des
biotechnologies par intérim
à l'attention de Madame Joëlle BUSUTTIL
244, boulevard Saint-Germain
75007 PARIS

13 MARS 2018

Paris, le

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

Références : saisine HCB – dossier RX-009

Affaire suivie par : Anne Grevet

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

courriel : anne.grevet@agriculture.gouv.fr

Monsieur le Président,

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

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

- dossier **EFSA-GMO-RX-009**, concernant le renouvellement de la mise sur le marché du soja A2704-12 pour l'importation, la transformation, l'alimentation humaine et animale.

Les États membres peuvent transmettre leurs commentaires à l'EFSA jusqu'au 9 juin 2018.

Dans cette perspective, j'ai l'honneur de vous demander, par la présente saisine, de bien vouloir procéder à une évaluation de ce dossier afin de proposer des commentaires à transmettre à l'EFSA au plus tard **le 5 juin 2018**.

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

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

La sous-directrice de la qualité, de la santé
et de la protection des végétaux

Anne-Cécile COTILLON

Annexe 2 : Elaboration de l'avis

Cet avis a été élaboré par le CS du HCB à partir de la discussion de rapports d'expertise et d'un projet d'avis en séance du 24 mai 2018¹¹ sous la présidence du Dr Jean-Christophe Pagès et la vice-présidence du Dr Pascal Boireau et 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-Bérengère Troadec, Bernard Vaissière, Hubert de Verneuil, Jean-Luc Vilotte¹².

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

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 cet avis.

¹¹ Membres du CS présents et représentés lors de la discussion du projet d'avis en séance du 24 mai 2018 : Frédérique Angevin, Marie-Anne Barny, Pascal Boireau, Bruno Chauvel, Cécile Collonnier, Elie Dassa, Claudine Franche, Philippe Guerche, Joël Guillemain, Guillermina Hernandez-Raquet, Jamal Khalife, Bernard Klonjkowski, Valérie Le Corre, François Lefèvre, Olivier Lemaire, Didier Lereclus, Rémi Maximilien, Eliane Meurs, Didier Nègre, Sergio Ochatt, Jean-Christophe Pagès, Xavier Raynaud, Catherine Regnault-Roger, Michel Renard, Tristan Renault, Patrick Saindrenan, Pascal Simonet, Hubert de Verneuil, Jean-Luc Vilotte.

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

Cette annexe est une compilation des commentaires du HCB sur le dossier EFSA-GMO-RX009 traduits en anglais à destination de l'EFSA, prêts à être postés en ligne de manière indépendante par section dans les formulaires du site de l'EFSA.

A3.1. General comments

Preliminary remark

Two assessment bodies were asked to study this application in France: the High Council for Biotechnology (HCB), receiving a referral from the Ministry for Agriculture and Food (MAA), and the French Agency for Food, Environmental and Occupational Health and Safety (Anses), receiving a referral from the Ministry for the Economy and Finance (MEF). Comments on the application's environmental risk assessment are sent by HCB through MAA, and comments on its health risk assessment are sent by Anses through MEF. The two sets of comments are complementary.

Main comments

1. General

Unlike the original application for authorisation to place soybean A2704-12 on the market (EFSA-GMO-NL-2005-18), in which Canada and the United States of America were identified as the countries exporting this genetically modified soybean to the European Union, there is no information in the present application for renewal of authorisation as to the sources of future imports into the European Union. Since the authorisation to place this GMO on the market in 2008, other countries have authorised soybean A2704-12 for cultivation. The applicant should provide more comprehensive and up-to-date information on cultivation of this GM soybean for the purposes of this application for renewal of marketing authorisation.

2. Regarding the molecular analysis

The HCB Scientific Committee requests the applicant to clarify the function of the *SEOe* gene by elaborating on compensation for possible loss of its expression and the potential consequences of partial deletion of its nucleotide sequence by integration of the transgene.

Furthermore, the HCB Scientific Committee recommends that the specificity level of the detection test be verified in comparison with recent transformation events produced by the applicant and also more broadly. If the detection test specificity is not confirmed, development of a detection test based on the flanking fragments would then be advisable.

3. Regarding the environmental risk assessment

The HCB Scientific Committee agrees with the applicant that soybean A2704-12 does not pose a risk to the environment. Nevertheless, the HCB Scientific Committee wishes to emphasise that there should be special monitoring of volunteers in the outermost regions of the European Union such as French Guiana if A2704-12 soybean seed were to be imported there, because of climatic conditions that are more conducive to soybean volunteers.

In addition, the HCB Scientific Committee would like to draw attention to the withdrawal in France of marketing authorisation for plant protection products containing glufosinate-ammonium, following a decision by Anses dated 24 October 2017, which means that the *pat*

transgene would not confer any selective advantage on transgenic plants carrying it in that country.

4. Regarding post-market monitoring plans

The HCB Scientific Committee notes that the monitoring carried out over the authorisation period complies with European rules. The same measures ought to be continued if renewal of the authorisation is granted.

Additional comment

The HCB Scientific Committee notes that the European Union has ratified the Convention on Biological Diversity, which states that both exporting and importing countries have international responsibilities with regard to biological diversity.

In this connection, some members of the HCB Scientific Committee have emphasised that EU decisions should bear in mind the impact on European Union biodiversity of soybean A2704-12 cultivation in exporting third-countries. With this in view, and considering that there is a connection between biological diversity in importing and exporting countries, they would like the application to take account of existing data on the impact of this cultivation on the biodiversity of producing and exporting countries.

In addition, they recommend that the regulator should take into account in its decisions the influence of the import of certain commodities, whether transgenic or not, on choice of crops in Europe and on the biodiversity incidental to the associated agrosystems. See, for example, the paper on the subject by Sun *et al.* (2018).

Lastly, some members of the HCB Scientific Committee have raised the ethical issue of authorising import into the European Union of a commodity whose production in the exporting countries will entail operators' exposure to a plant protection product that has been withdrawn from the French market on health grounds.

Sun, J., Mooney, H., Wu, W., Tang, H., Tong, Y., Xu, Z., Huang, B., Cheng, Y., Yang, X., Wei, D., Zhang, F., and Liu, J. (2018). Importing food damages domestic environment: Evidence from global soybean trade. *PNAS* 115(21), 5415-5419.

A3.2. Comments per section

3. Any other new information, which has become available, with regard to the evaluation of the safety of the food/feed and the risks of the food/feed to humans, animals or the environment

a. Systematic search and evaluation of literature

Appendix M-613600-01-1:

The literature review provided in the renewal application follows EFSA guidance¹³ as it is based on two questions with a PECO structure. It should nevertheless be noted that there are no query

¹³ EFSA (European Food Safety Authority), Devos, Y., Guajardo, I.M., Glanville, J. and Waigmann, E. (2017). EFSA recommends formulating literature review questions clearly. These questions should consist of key elements such as 'population' (P), 'intervention' (I) or 'exposure' (E), 'comparator' (C) and 'outcome' (O) for a PECO or PICO structure, as well as 'index test' (I) and 'target condition' (T) for a PIT structure.

terms relating to the introduced trait in soybean A2704-12 in this literature review. The HCB Scientific Committee has noted the applicant's reply to EFSA's question regarding the reasons for not having used this type of query for the literature review and wishes to state that it does not find the reply satisfactory.

According to EFSA guidance, the purpose of such a literature review is to identify publications reporting potential adverse effects of the relevant GMO on human and animal health and the environment. In its reply, the applicant states that query terms such as 'herbicide tolerant' and 'glufosinate' are too general and that their use would produce results not specific to the A2704-12 event. To demonstrate this, the applicant has done a search using the query chain '(SOY? AND ((HERBICID? OR GLUFOSINATE)(2A)(RESISTAN? OR TOLERAN?)))', which produced 2918 hits, of which only 32 are to be found in the literature review provided in the application, which was designed specifically to target the A2704-12 event.

The HCB Scientific Committee believes that this literature review should cover a broader spectrum than the event itself and include a search for potential risks arising from the trait introduced into the GMO. Thus a PICO-structure question that included terms relating to glufosinate in the query chain could be used to query whether the introduced trait might entail risks to the environment.

EFSA (European Food Safety Authority), Devos, Y., Guajardo, I.M., Glanville, J. and Waigmann, E. (2017). Explanatory note on literature searching conducted in the context of GMO applications for (renewed) market authorisation and annual post-market environmental monitoring reports on GMOs authorized in the EU market. EFSA supporting publications 2017:EN-1207. 48 pp. doi:10.2903/sp.efsa.2017.EN-1207

b. Updated bioinformatics

i. Bioinformatics analyses to assess any interruption of plant genes by the insert(s) in the GM food and feed

Request for renewal, p. 6:

'Due to continuous updates to the NCBI databases it has been determined that the gene is an endogenous soybean gene the Glycine max sieve element occlusion gene (SEO) e protein encoding gene. As this gene is part of a multi-gene family, gene redundancy for this gene in the soybean genome is very likely.'

Appendix M-271071-02-2, p. 10:

'Glycine max contains at least 21 genes encoding for SEO proteins, including the SEO e gene which is together with SEO m, d and c parts of subgroup 5 (Rüping, 2010).'

The HCB Scientific Committee regrets that the applicant has not provided more information on the function of this SEOe protein and the consequences of partial deletion of its nucleotide sequence by integration of the transgene. Thus, for this section, the HCB Scientific Committee is in agreement with the questions raised by EFSA in its letter to the applicant dated 8 May 2018 (Ref. EW/SM/FA/KP/yog-OC-2018-19357556). Moreover, even though it is possible that other members of the multi-gene family may compensate for expression of this gene given the phylogenetic and expression data, of which the applicant makes no mention, in the paper cited by the applicant (Rüping *et al.*, 2010), experimental investigation of different growing conditions might be considered. As a minimum, the HCB Scientific Committee requests the applicant to

elaborate on potential compensation for possible loss of expression of this gene. Moreover, the structure of the 2082 bp deleted region ought to be better characterised and clearly described in the renewal application.

ii. Bioinformatics analyses to identify whether the newly expressed proteins show similarity with known toxic and/or allergenic proteins

See comments from Anses forwarded to EFSA by the Ministry for the Economy and Finance.

iii. Bioinformatics analyses to identify whether open reading frames present within the insert and spanning the junctions between the inserts and the flanking genomic DNA, potentially encode peptides with similarity to known allergenic or toxic proteins

See comments from Anses forwarded to EFSA by the Ministry for the Economy and Finance.

Rüping, B., Ernst, A.M., Jekat, S.B., Nordzike, S., Reineke, A.R., Müller, B., Bornberg-Bauer, E., Prüfer, D., and Noll, G.A. (2010). Molecular and phylogenetic characterization of the sieve element occlusion gene family in *Fabaceae* and non-*Fabaceae* plants. *BMC Plant Biology* *10*, 219.

4. Overall assessment

The HCB Scientific Committee wishes to point out that even if the risk of transgene dispersal through seed is negligible in temperate regions of the European Union, the situation is different in some of its outermost regions because of a tropical climate more conducive to soybean volunteers. This is in particular true of French Guiana, where soybean cultivation is being tested by France. Volunteers should be monitored in these regions if genetically modified soybean seed were to be imported.

Detection Method

Request for renewal, p. 11:

'As elaborated in the general information in this application the event-specific detection method for the quantification of soybean A2704-12 has been validated by Institute for Health and Consumer Protection (DG Joint Research Centre, JRC). At the moment of the renewal request the method is fit-for-purpose. The updated sequence information as described in section 3 has no impact on the detection methods for the soybean A2704-12 event.'

According to the data in the renewal application, no differences have been detected between the sequence determined in a T4 early generation (Peeters, 2016, updated in Peeters, 2017) and the sequence determined in a variety commercially available in 2016 and carrying the A2704-12 event, suggesting that the insert is stable and the detection method is therefore, in principle, still fit for purpose.

Nevertheless, the HCB Scientific Committee questions the nature of this test, stated by the applicant to be event-specific but which could in fact be considered specific to the insert, since the detection test was used for the region between the two *pat* gene expression cassettes, an inverted fragment from the transforming plasmid, which would be specific to the event. The presence of microhomologies facilitating such rearrangements cannot be ruled out; it would then be possible for a similar rearrangement to occur during a different transformation event. The

level of specificity of the detection test ought to be verified in comparison with recent events produced by the applicant and also more broadly. If the detection test specificity is not confirmed, development of a detection test based on the flanking fragments would then be advisable.

Furthermore, the HCB Scientific Committee noted the absence of bidirectional sequencing for part of the insert and part of the 3' flanking region, which did not comply the rules, and checked with the EURL that the additional sequencing data required by the EURL had indeed been sent and validated since EFSA validation of the application.