

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 26 octobre 2017

AVIS

de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

relatif à une demande d'autorisation de mise sur le marché, au titre du Règlement (CE) n° 1829/2003, du cotonnier génétiquement modifié COT102 développé pour être résistant à certains lépidoptères, pour l'importation, la transformation ainsi que l'utilisation en alimentation humaine et animale de cet OGM (dossier n° EFSA-GMO-DE-2017-141)

L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.

L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.

Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part à l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.

Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L.1313-1 du code de la santé publique).

Ses avis sont publiés sur son site internet.

L'Anses a été saisie le 9 août 2017 par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) d'une demande d'avis relatif à une demande d'autorisation de mise sur le marché, au titre du Règlement (CE) n° 1829/2003, du cotonnier génétiquement modifié COT102 développé pour être résistant à certains lépidoptères, pour l'importation, la transformation ainsi que l'utilisation en alimentation humaine et animale de cet OGM (dossier n° EFSA-GMO-DE-2017-141).

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

Conformément au Règlement (CE) n° 1829/2003, notamment aux articles 6 et 18, l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) est chargée de procéder à l'évaluation des dossiers concernant les denrées alimentaires et les aliments pour animaux issus de plantes génétiquement modifiées et de rendre un avis à la Commission européenne. L'EFSA a cependant offert la possibilité aux États membres de faire connaître leurs observations sur les dossiers initiaux. C'est dans ce cadre que la DGCCRF a sollicité l'avis de l'Anses.

Le Règlement d'exécution (UE) n° 503/2013 s'applique pour ce dossier.

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X50-110 « Qualité en expertise - Prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) ».

L'expertise collective a été réalisée par le Groupe de Travail (GT) « Biotechnologie », réuni le 19 octobre 2017, sur la base de rapports initiaux rédigés par cinq rapporteurs. Elle a été menée en se fondant sur les lignes directrices du Panel GMO de l'EFSA (2006, 2011) et de l'EFSA (2014) et sur les éléments complémentaires jugés nécessaires par les experts du GT « Biotechnologie ».

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise. Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet de l'Anses (www.anses.fr).

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU GROUPE DE TRAVAIL

Les sections, telles que définies dans le formulaire de commentaires de l'EFSA, sont reprises ci-dessous.

PARTIE I - INFORMATIONS GÉNÉRALES

Le cotonnier est une plante arbustive de la famille des Malvacées. L'espèce *Gossypium hirsutum*, allotétraploïde originaire d'Amérique centrale, fournit la majorité de la production mondiale. Le cotonnier est une plante à croissance indéterminée : sur une même plante, on trouve des fruits, ou capsules, qui renferment des graines, ainsi que des boutons floraux. Les fibres qui entourent les graines à maturité sont utilisées dans l'industrie textile. La graine fournit de l'huile et un tourteau protéiné, qui contient du gossypol, un polyphénol toxique pour l'être humain et les animaux monogastriques. Des variétés sans gossypol, dites "glandless", ont été sélectionnées et sont utilisées pour l'alimentation animale et humaine.

Les principaux pays producteurs de coton sont l'Inde, les USA, le Pakistan et le Brésil, qui représentent environ 70 % de la production mondiale. En 2014, cette production était de 34 668 046 tonnes (FAOSTAT¹) et 68 % du cotonnier cultivé était génétiquement modifié (James, 2014).

Le cotonnier COT102 appartient à l'espèce *Gossypium hirsutum*. Il a été génétiquement modifié afin d'introduire dans son génome la cassette d'expression du gène *vip3Aa19*. Ce gène code la protéine Vip3Aa19, qui confère à la plante la résistance à certains lépidoptères. La cassette d'expression du gène *aph4*, utilisé pour sélectionner les transformants, a également été introduite dans le génome du cotonnier COT102. Ce gène code la protéine APH4, qui confère la résistance à l'antibiotique hygromycine B.

Ce dossier correspond à une première demande d'autorisation de mise sur le marché pour l'importation, la transformation et l'utilisation en alimentation humaine et animale du cotonnier COT102. Il ne concerne pas sa mise en culture.

PARTIE II - INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

II.1. Identification et caractérisation des dangers

II.1.1. Informations concernant les plantes réceptrices ou (le cas échéant) parentales

La transformation génétique a été réalisée sur la variété Coker 312.

II.1.2. Caractérisation moléculaire

II.1.2.1. Informations concernant la modification génétique

La transformation génétique a été réalisée avec la souche EHA101 d'*Agrobacterium tumefaciens* sur des segments d'hypocotyles. Des graines de cotonnier ont été mises à germer sur un milieu

¹ <http://faostat3.fao.org/home/F>

basal. Des segments d'hypocotyles ont été prélevés et co-cultivés avec la souche EHA101 d'*A. tumefaciens* portant le plasmide pCOT1 et désarmée de son pouvoir pathogène. Les hypocotyles transformés ont été sélectionnés sur un milieu de culture contenant de l'hygromycine B. Ils ont ensuite été placés sur un milieu favorisant la différenciation des plantes. Enfin, les plantes transformées ont été transférées sur sol.

Le plasmide pCOT1 utilisé pour la transformation porte les cassettes d'expression des gènes *vip3Aa19* et *aph4* entre les bordures droite et gauche de l'ADN-T. La souche d'*A. tumefaciens* utilisée pour la transformation contenait ce plasmide ainsi que le plasmide auxiliaire (helper) pEHA101, qui porte les gènes de virulence d'*A. tumefaciens* nécessaires au transfert de l'ADN-T dans les cellules de la plante.

La cassette d'expression du gène *vip3Aa19* comprend la séquence codante du gène placée sous le contrôle du promoteur et de l'intron du gène de l'actine 2 d'*Arabidopsis thaliana* et du terminateur du gène de la nopaline synthase (NOS) d'*A. tumefaciens*. Le gène *vip3Aa19* dérive du gène *vip3Aa1* de *Bacillus thuringiensis*. Sa séquence a été modifiée afin d'optimiser l'usage des codons pour une expression dans la plante. De plus, les séquences des protéines codées par ces deux gènes diffèrent par un acide aminé (remplacement d'une lysine dans la protéine native par une glutamine dans la protéine Vip3Aa19 en position 284). La protéine Vip3Aa19 (789 acides aminés, 89 kDa) confère à la plante la résistance à certains lépidoptères.

La cassette d'expression du gène *aph4* comprend la séquence codante du gène placée sous le contrôle du promoteur et du 1^{er} intron du gène de l'ubiquitine 3 d'*A. thaliana* et du terminateur du gène de la nopaline synthase (NOS) d'*A. tumefaciens*. Le gène *aph4* code l'hygromycine B phosphotransférase APH4 (341 acides aminés, 38 kDa), qui catalyse la phosphorylation de l'hygromycine et confère à la plante la résistance à cet antibiotique.

II.1.2.2. Informations concernant la plante génétiquement modifiée

L'analyse moléculaire du cotonnier COT102 repose sur des analyses de type Southern blot et sur l'amplification par PCR et le séquençage de l'insert (7 475 pb) et des régions flanquantes en 5' et en 3' de l'insert (1 000 pb chacune). Les résultats montrent :

- une insertion unique de l'ADN-T ;
- l'identité d'organisation et de séquence de l'ADN-T inséré dans le génome du cotonnier COT102 et de l'ADN-T présent dans le vecteur pCOT1 ;
- des délétions de 24 pb et 19 pb dans les bordures droite et gauche de l'ADN-T, respectivement. Ces délétions ne semblent pas affecter la fonctionnalité des cassettes d'expression des gènes *vip3Aa19* et *aph4* ;
- l'absence de séquences issues du squelette du vecteur plasmidique ;
- une délétion de 86 pb dans le génome de la plante au site d'insertion ;
- l'insertion de 4 pb entre la région flanquante en 5' de l'insert et l'ADN-T ;
- l'insertion d'une séquence de 690 pb entre l'ADN-T et la région flanquante en 3' de l'insert. Cette séquence s'aligne avec une séquence du génome de la variété Coker 312, utilisée pour la transformation génétique, mais située à un autre locus que le site d'insertion.

Les analyses bioinformatiques ne mettent pas en évidence de cadre ouvert de lecture (ORF) putatif, sur l'ADN-T et au niveau des jonctions, présentant des homologies de séquence avec des gènes codant une toxine ou un allergène connu. La modification génétique ne semble pas avoir interrompu un gène du cotonnier.

Les teneurs des protéines Vip3Aa19 et APH4 dans la plante entière à maturité et dans différents organes (racines, feuilles, boutons floraux, fleurs, capsules, graines et pollen) prélevés à différents stades de développement de la plante ont été mesurées à l'aide de tests ELISA (excepté pour le pollen, qui a été analysé par western blot concernant APH4). Les plantes ont été cultivées sur

6 sites aux USA en 2012. La teneur de la protéine Vip3Aa19 est quantifiable dans la plante entière à maturité et dans tous les organes analysés. Dans les graines au stade mature, elle est de $10,65 \pm 3,47$ µg/g de matière sèche. Concernant la protéine APH4, le pétitionnaire indique que sa teneur est inférieure à la limite de détection de la méthode (LOD) dans tous les organes analysés, excepté le pollen, où elle est détectée à de faibles niveaux (l'analyse par western blot ne permet pas de réaliser une quantification). Toutefois, dans un autre essai mené en serre en 2015, la teneur de la protéine APH4 est quantifiable par ELISA dans les graines au stade pré-récolte ("Pre-harvest"). Cette divergence de résultats nécessite des éclaircissements de la part du pétitionnaire. En effet, il avance que la protéine APH4 n'est pas détectable dans les graines. Or, les résultats de l'essai menée en serre en 2015 montrent le contraire.

Une analyse de ségrégation a été réalisée. Elle permet de conclure que l'insertion est stable, unique et à hérédité mendélienne.

II.1.2.4. Conclusions de la caractérisation moléculaire

Les éléments présentés dans le dossier concernant la caractérisation moléculaire du cotonnier COT102 montrent qu'un gène de résistance à l'hygromycine a été intégré dans le génome de ce cotonnier. Or, le Règlement d'exécution (UE) n° 503/2013 précise que "*le demandeur doit s'efforcer de limiter autant que possible la présence de séquences d'acide(s) nucléique(s) insérées non essentielles à l'obtention du caractère recherché.*" et que "*le demandeur doit donc tendre à la mise au point d'OGM sans recourir à des gènes marqueurs de la résistance aux antibiotiques.*" (Annexe II, partie I, paragraphe 2.1.). Le pétitionnaire devra donc démontrer que l'utilisation de ce gène marqueur était incontournable. Par ailleurs, il devra déterminer si la protéine APH4, qui confère la résistance à l'hygromycine, est présente ou non dans les graines, qui sont utilisées en alimentation animale et humaine.

II.1.3. Evaluation comparative

II.1.3.1. Choix de l'équivalent non transgénique et des comparateurs supplémentaires

Deux essais ont été réalisés, l'un en 2012 et le second en 2013. Dans l'essai de 2012, le cotonnier COT102 est comparé avec une variété témoin de même fonds génétique et 6 variétés commerciales conventionnelles de cotonnier. Dans l'essai de 2013, il est comparé avec une variété témoin et 9 variétés commerciales conventionnelles de cotonnier. Dans cet essai, le cotonnier COT102 et la variété témoin utilisée n'ont pas le même fonds génétique (98M-2983 BC₁F₅ et 98M-2983/Coker310 BC₁F₃, respectivement). Le GT « Biotechnologie » estime cet essai n'est pas recevable, car la variété témoin utilisée n'est pas isogénique de 98M-2983 BC₁F₅.

II.1.3.2. Dispositif expérimental et analyse statistique des données issues des essais au champ pour l'analyse comparative

Le cotonnier COT102, la variété témoin et les variétés commerciales (3 variétés par site) ont été cultivés sur 8 sites en 2012 et 3 autres sites en 2013. Ces sites étaient situés dans les zones de production de coton aux USA. Chaque modalité (variété témoin, variétés commerciales et variété génétiquement modifiée) a été répétée quatre fois sur chaque site selon un plan d'expérience en blocs randomisés. Les caractéristiques de ce plan d'expérience respectent les recommandations du Panel GMO de l'EFSA (2011).

Les caractéristiques agronomiques, phénotypiques et de composition sont comparées à l'aide d'analyses de variance (ANOVA) réalisées avec un modèle linéaire mixte incluant :

- un effet fixe "génotype" (indiquant s'il s'agit du cotonnier COT102, de la variété témoin ou des variétés commerciales de référence) ;
- des effets aléatoires : "site", "bloc dans le site" et "variété commerciale".

Le modèle statistique utilisé, qui inclut un effet fixe "génotype" et un effet aléatoire "variété commerciale", correspond à celui proposé par le Panel GMO de l'EFSA (2011).

Le cotonnier COT102 est comparé à la variété témoin par des tests de différence et aux variétés commerciales de référence par des tests d'équivalence. L'erreur de type 1 retenue par le pétitionnaire est de 10 % pour les tests de différence et de 5 % pour les tests d'équivalence. Les résultats des tests statistiques sont interprétés selon l'approche décrite par le Panel GMO de l'EFSA (2010), en classant les variables en 4 catégories selon les résultats des tests d'équivalence et 7 types après combinaison avec les résultats des tests de différence. Pour certains paramètres, il n'est pas possible de conclure, car la faible variabilité entre les variétés commerciales de référence sur ces paramètres ne permet pas de déterminer les limites d'équivalence. Il s'agit de la teneur des graines en isoleucine, en sérine et en tryptophane et des paramètres "Hauteur des plantes" et "Rendement" en ce qui concerne l'analyse comparative des caractéristiques agronomiques et phénotypiques.

L'ensemble des modèles et méthodes sont décrits dans les annexes. Les données brutes sous format électronique et les programmes de calcul sont fournis.

II.1.3.3. Sélection du matériel et des composés pour analyse

L'analyse de composition a été réalisée sur la graine entière. Les composés analysés correspondent à ceux du document consensus de l'OCDE (2015), à l'exception des vitamines C, B1, B2, B5, B6 et B9, du sélénium et molybdène. Le GT « Biotechnologie » estime que cette analyse est incomplète.

II.1.3.4. Analyse comparative de la composition

Les mesures de 51 composés parmi les 65 analysés sont utilisables pour les analyses statistiques. En effet, 14 composés sont exclus de l'analyse, car plus de 50 % des valeurs mesurées sont inférieures à la limite de quantification (LOQ) de la méthode de mesure.

Tous les composés sont classés en catégorie I ou II (équivalence et équivalence plus probable que la non-équivalence, respectivement) ou non catégorisés (Cf. II.1.3.2.). Sur la base de ces résultats, la composition des graines du cotonnier COT102 apparaît équivalente à celle des variétés commerciales de référence.

II.1.3.5. Analyse comparative des caractéristiques agronomiques et phénotypiques

Les caractéristiques agronomiques et phénotypiques ont été évaluées sur 9 paramètres, dont 5 ont fait l'objet de tests de différence et d'équivalence (2 sont non catégorisés (Cf. II.1.3.2.) et les 2 autres ont été analysés à l'aide de tests non paramétriques). Tous ces paramètres sont classés en catégorie I (équivalence). Le cotonnier COT102 apparaît donc équivalent aux variétés commerciales sur le plan agronomique et phénotypique.

II.1.3.6. Effets de la transformation

Le pétitionnaire affirme que les produits issus du cotonnier COT102 ne devraient pas être différents de ceux issus de cotonniers conventionnels et ne présente pas d'analyse des produits transformés.

II.1.3.7. Conclusions de l'évaluation comparative

Sur la base des éléments présentés dans le dossier, l'essai de 2013 n'est pas jugé recevable. Dans ces conditions, il n'est pas possible de conclure en ce qui concerne l'évaluation comparative du cotonnier COT102.

II.1.4. Toxicologie

II.1.4.1. Analyse des protéines nouvellement exprimées

Le pétitionnaire fonde son évaluation de la sécurité des protéines Vip3Aa19 et APH4 exprimées dans le cotonnier COT102 sur les arguments suivants :

- la protéine Vip3Aa19 dérive d'une protéine de *B. thuringiensis* qui dispose d'un historique d'utilisation sûre. Les séquences de ces deux protéines ne diffèrent que par un acide aminé (Cf. II.1.2.1.) ;
- une analyse *in silico*, réalisée à l'aide de bases de données actualisées (2016), montre que les protéines Vip3Aa19 et APH4 ne présentent aucune homologie de séquence avec des protéines toxiques ou allergéniques connues et répertoriées dans ces bases de données ;
- les protéines Vip3Aa19 et APH4 sont présentes en très faible quantité dans les graines du cotonnier COT102, elles sont rapidement dégradées en conditions de digestions gastrique et intestinale simulées et elles présentent une faible résistance à la dénaturation thermique. Le GT « Biotechnologie » relève une incohérence, car le pétitionnaire indique ici que la protéine APH4 est présente dans les graines, alors qu'il avance par ailleurs qu'elle n'est pas détectable dans cet organe (Cf. II.1.2.2.). Par ailleurs, l'argument de la faible résistance à la dénaturation thermique est discutable concernant la protéine APH4 (Cf. II.1.5.1.) ;
- des protéines produites à l'aide d'*Escherichia coli*, dont l'équivalence (activité, glycosylation, immunoréactivité et poids moléculaire) avec les protéines Vip3Aa19 et APH4 du cotonnier COT102 a été démontrée, n'induisent pas de mortalité chez la souris aux doses uniques testées de 3 675 et 779 mg/kg p.c., respectivement, administrées par voie orale (gavage) ;
- une étude de toxicité par administration répétée pendant 28 jours chez le rongeur a été réalisée avec la protéine Vip3Aa20 exprimée dans le maïs MIR162, dont la séquence diffère de celle de la protéine Vip3Aa19 exprimée dans le cotonnier COT102 par un acide aminé (substitution d'une méthioinine par une isoleucine en position 129). Aucun effet toxique n'a été observé aux doses étudiées de 5, 50 et 500 mg/kg p.c./jour.

Sur la base de ces éléments, le pétitionnaire estime qu'il n'est pas nécessaire de conduire des études de toxicité de 28 jours avec les protéines Vip3Aa19 et APH4 exprimées dans le cotonnier COT102. Le GT « Biotechnologie » considère que les éléments présentés dans le dossier pour étayer cette position ne sont pas suffisants.

Le pétitionnaire fournit également un argumentaire sur les interactions potentielles entre les protéines Vip3Aa19 et APH4. Ce point aurait dû être davantage documenté.

II.1.4.2. Analyse des nouveaux constituants autres que les protéines

Le pétitionnaire ne fournit pas d'information sur la présence éventuelle de nouveaux constituants.

II.1.4.3. Informations sur les constituants naturels de la denrée alimentaire ou de l'aliment pour animaux

Aucune analyse n'a été réalisée sur des denrées alimentaires ou des aliments pour animaux dérivés du cotonnier COT102.

II.1.4.4. Analyse de l'aliment (denrée alimentaire ou aliment pour animaux) génétiquement modifié entier

Une étude de toxicité sub-chronique de 90 jours sur rongeur a été menée en 2015-2016, selon un protocole s'appuyant sur la ligne directrice OCDE 408 (1998) et en conformité avec les Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL).

Quatre groupes de 10 rats mâles et 10 rats femelles, lignée Wistar, ont été nourris avec des régimes alimentaires contenant :

- 10 % (p/p) de la variété génétiquement modifiée COT102 ;

- 3 % (p/p) de la variété génétiquement modifiée COT102 ;
- 10 % (p/p) du témoin isogénique de la variété COT102 ;
- 3 % (p/p) du témoin isogénique de la variété COT102.

Les analyses réalisées sur les aliments distribués aux 4 groupes d'animaux montrent qu'ils sont équivalents sur le plan nutritionnel et en termes de teneurs en contaminants. Le pétitionnaire fournit un argumentaire convaincant concernant le choix d'une dose maximale de 10 % (p/p). En revanche, le nombre d'animaux (10 rats/groupe/sexe) ne correspond pas aux recommandations de l'Anses (2011) et du Comité scientifique de l'EFSA (2011) en la matière, et le pétitionnaire ne fournit pas d'analyse de la puissance, alors qu'il s'agit d'une exigence du Règlement d'exécution (UE) n° 503/2013 en vigueur pour ce dossier. Dans ces conditions, il n'est pas possible de conclure concernant cette étude de toxicité sub-chronique de 90 jours.

II.1.4.5. Conclusions de l'évaluation toxicologique

Dans l'état actuel du dossier, il n'est pas possible de conclure quant à la sécurité des protéines Vip3Aa19 et APH4 et à celle du cotonnier COT102.

II.1.5. Allergénicité

II.1.5.1. Évaluation de l'allergénicité de la (des) protéine(s) nouvellement exprimée(s)

Le pétitionnaire fonde l'évaluation de l'allergénicité des protéines Vip3Aa19 et APH4 exprimées dans le cotonnier COT102 sur quatre arguments :

- 1) absence d'homologies de séquences entre les protéines Vip3Aa19 et APH4 et des allergènes connus lorsque la recherche est effectuée avec l'algorithme FASTA et des fenêtres glissantes de 80 et 8 résidus ;
- 2) dégradation rapide des deux protéines en milieu digestif simulé (tests de résistance à la pepsine et à la pancréatine) ;
- 3) faible teneur en protéines Vip3Aa19 et APH4 des graines du cotonnier COT102 ;
- 4) faible résistance des deux protéines à la dénaturation thermique. Cet argument est discutable concernant la protéine APH4, puisqu'un chauffage à 120° C durant 30 min est nécessaire pour l'inactiver.

Conformément aux recommandations du Panel GMO de l'EFSA (2011), le pétitionnaire aurait également dû évaluer l'allergénicité des organismes source (*B. thuringiensis* pour Vip3Aa19 et *E. coli* pour APH4). Le GT « Biotechnologie » a mené cette analyse et conclut à l'absence d'allergénicité connue de ces organismes.

Les analyses bioinformatiques ne mettent pas en évidence d'homologies de séquences entre les protéines Vip3Aa19 et APH4 et des toxines ou des protéines adjuvantes connues et répertoriées dans des bases de données. Par ailleurs, les faibles teneurs de ces protéines dans le cotonnier COT102 et leur sensibilité à la protéolyse digestive sont *a priori* incompatibles avec un éventuel effet adjuvant significatif dans le cadre d'un apport alimentaire modéré en produits dérivés du cotonnier COT102.

II.1.5.2. Évaluation de l'allergénicité de la plante génétiquement modifiée entière

En dehors de l'huile, l'utilisation alimentaire de produits dérivés du cotonnier reste très limitée (farine de coton en Inde et en Afrique, farines multi-céréales), en raison de la présence de gossypol dans la graine. L'huile raffinée, décolorée et désodorisée est exempte de protéines et donc d'allergènes. Par ailleurs, aucune des informations disponibles ne laisse supposer que le cotonnier COT102 puisse développer une allergénicité différente de celle des variétés de cotonnier non génétiquement modifiées. Dans ces conditions, le pétitionnaire n'a pas jugé nécessaire, à juste titre, d'effectuer des tests utilisant les IgE spécifiques de patients allergiques. Le risque allergénique du cotonnier COT102 est faible et *a priori* équivalent à celui des variétés de cotonnier conventionnelles.

II.1.5.3. Conclusions de l'évaluation de l'allergénicité

Sur la base des données fournies par le pétitionnaire, le potentiel allergénique des protéines Vip3Aa19 et APH4 exprimées dans le cotonnier COT102 peut être considéré comme négligeable. Par ailleurs, ces protéines n'ont apparemment pas de propriétés adjuvantes. Enfin, l'allergénicité du cotonnier COT102 reste vraisemblablement faible et identique à celle d'un cotonnier conventionnel.

II.1.6. Evaluation nutritionnelle

Le pétitionnaire n'a pas réalisé d'évaluation nutritionnelle, estimant avoir démontré l'équivalence de composition entre le cotonnier COT102 et les variétés de cotonnier conventionnelles.

II.2 Évaluation de l'exposition - Prédiction de la quantité consommée ou de l'étendue de l'utilisation

L'estimation de la consommation journalière des protéines Vip3Aa19 et APH4 chez l'animal est fondée sur les données de l'OCDE (2013) relatives à la consommation de tourteau de cotonnier des animaux d'élevage et un scénario du "pire des cas". Dans ces conditions, la consommation de protéine Vip3Aa19 serait au maximum de 0,003 mg/kg p.c./jour chez les bovins et les porcs et de 0,045 mg/kg p.c./jour chez les bovins laitiers. Le pétitionnaire aurait également pu calculer l'exposition à la protéine APH4 en considérant que sa teneur dans les grains est de l'ordre de la limite de détection (LOD) du test ELISA.

Seule l'huile raffinée est utilisée en alimentation humaine. Dans la mesure où elle est exempte de protéines, le pétitionnaire considère à juste titre que l'exposition aux protéines Vip3Aa19 et APH4 est nulle pour l'Homme.

II.3 Caractérisation des risques

En l'absence d'études de toxicité et d'alimentarité réalisées sur des animaux de rente (vaches laitières, poulets ou porcs), le risque ne peut pas être caractérisé pour ces animaux.

Chez l'Homme, le pétitionnaire présente un calcul de marges de sécurité fondé sur les résultats des études de toxicité aiguë sur la souris par administration orale unique des protéines Vip3Aa19 et APH4. Le GT « Biotechnologie » considère que cette démarche n'est pas adaptée, car elle ne permet pas d'estimer le risque associé à une consommation répétée de produits issus du cotonnier COT102.

II.4 Surveillance de la denrée alimentaire ou de l'aliment pour animaux génétiquement modifié(e) consécutive à sa mise sur le marché

Le pétitionnaire n'a pas proposé de plan de surveillance de la denrée alimentaire ou de l'aliment pour animaux génétiquement modifié(e) consécutive à sa mise sur le marché.

Conclusions du Groupe de travail « Biotechnologie »

Le GT « Biotechnologie » souligne que le dossier comporte plusieurs incohérences, ce qui en a rendu l'analyse difficile.

Les éléments fournis par le pétitionnaire concernant la caractérisation moléculaire du cotonnier COT102 montrent qu'un gène de résistance à l'hygromycine a été intégré dans le génome de ce cotonnier. Or, le Règlement d'exécution (UE) n° 503/2013 précise que "*le demandeur doit s'efforcer de limiter autant que possible la présence de séquences d'acide(s) nucléique(s) insérées non essentielles à l'obtention du caractère recherché.*" et que "*le demandeur doit donc tendre à la mise au point d'OGM sans recourir à des gènes marqueurs de la résistance aux antibiotiques.*" (Annexe II, partie I, paragraphe 2.1.). Le pétitionnaire devra donc démontrer que l'utilisation de ce

gène marqueur était incontournable. Par ailleurs, il devra déterminer si la protéine APH4, qui confère la résistance à l'hygromycine, est présente ou non dans les graines, qui sont utilisées en alimentation animale et humaine.

Sur la base des éléments présentés dans le dossier, il n'est pas possible de conclure sur l'évaluation comparative du cotonnier COT102, ni sur la sécurité des protéines nouvellement exprimées (Vip3Aa19 et APH4) et du cotonnier COT102.

Dans ces conditions le GT « Biotechnologie » ne peut pas se prononcer sur la sécurité sanitaire du cotonnier COT102.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail endosse les conclusions du GT « Biotechnologie » et émet un avis défavorable à la demande d'autorisation de mise sur le marché du cotonnier COT102 au titre du Règlement (CE) n° 1829/2003. Cet avis défavorable est fondé sur la présence d'un gène de résistance à un antibiotique dans le génome de ce cotonnier et sur le caractère incomplet ou imprécis du dossier fourni par le pétitionnaire qui, en l'état, ne répond pas pleinement aux exigences du Règlement d'exécution (UE) n° 503/2013. Sachant que des études ou données complémentaires pourraient être versées au dossier à la demande de l'EFSA, le contenu du présent avis ne préjuge pas des conclusions qui pourraient être rendues ultérieurement par l'Anses sur l'ensemble des éléments du dossier.

Dr Roger GENET

MOTS-CLES

OGM, cotonnier COT102, résistance à certains lépidoptères, Vip3Aa19, résistance à l'hygromycine B, APH4

GMO, COT102 cotton, resistance to lepidopteran pests, Vip3Aa19, hygromycin B resistance, APH4

BIBLIOGRAPHIE

Anses (2011). Recommandations pour la mise en œuvre de l'analyse statistique des données issues des études de toxicité sub-chronique de 90 jours chez le rat dans le cadre des demandes d'autorisation de mise sur le marché d'OGM. Avis de l'ANSES, rapport d'expertise collective, 95 pages.

EFSA. 2014. "Explanatory statement for the applicability of the Guidance of the EFSA Scientific Committee on conducting repeated-dose 90-day oral toxicity study in rodents on whole food/feed for GMO risk assessment." *EFSA Journal* 12(10): 3871, 25 pp.

- EFSA GMO Panel. 2006. "Guidance document of the Scientific Panel on Genetically Modified Organisms for the risk assessment of genetically modified plants and derived food and feed." *EFSA Journal* 99: 1-100.
- EFSA GMO Panel. 2010. "Statistical considerations for the safety evaluation of GMOs." *EFSA Journal* 8(2): 1250, 59 pp.
- EFSA GMO Panel. 2011. "Guidance for risk assessment of food and feed from genetically modified plants." *EFSA Journal* 9(5): 2150, 37 pp.
- EFSA Scientific Committee. 2011. "Guidance on conducting repeated-dose 90-day oral toxicity study in rodents on whole food/feed." *EFSA Journal* 9(12): 2438, 21 pp.
- James, C. 2014. Global Status of Commercialized Biotech/GM Crops: 2014. ISAAA Brief No. 49. ISAAA: Ithaca, NY.
- NF X50-110:2003 Qualité en expertise - Prescriptions générales de compétence pour une expertise. AFNOR (indice de classement X 50-110).
- OCDE. 1998. "OECD Guideline for the testing of chemicals N°408. Repeated dose 90-day oral toxicity study in rodents." Organization of Economic Cooperation and Development (OECD), Paris (France).
- OCDE. 2013. "Guidance Document on Residues in Livestock." Series on Pesticides, No. 73. Organization of Economic Cooperation and Development (OECD), Paris (France).
- OCDE. 2015. "Cotton (*Gossypium hirsutum* and *G. barbadense*)", dans *Safety Assessment of Foods and Feeds Derived from Transgenic Crops, Volume 2*. Éditions OCDE, Paris (France).
- 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.
- Règlement d'exécution (UE) n° 503/2013 de la Commission du 3 avril 2013 relatif aux demandes d'autorisation de denrées alimentaires et d'aliments pour animaux génétiquement modifiés introduites en application du règlement (CE) n° 1829/2003 du Parlement européen et du Conseil et modifiant les règlements de la Commission (CE) n° 641/2004 et (CE) n° 1981/2006. JO L 157 du 8.6.2013, pp. 1-48.