

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 11 octobre 2013

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 MON88701, développé pour être tolérant à certains herbicides, pour l'importation, la transformation ainsi que l'utilisation en alimentation humaine et animale de cet OGM.

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 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 rendus publics.

L'Agence nationale de la sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail a été saisie le 2 juillet 2013 par la Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DGCCRF), d'une demande d'avis concernant l'autorisation de mise sur le marché au titre du règlement (CE) n°1829/2003 du cotonnier génétiquement modifié MON88701, développé pour être tolérant à certains herbicides, pour l'importation, la transformation ainsi que l'utilisation en alimentation humaine et animale de cet OGM (dossier n°**EFSA-NL-2013-114**).

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 Etats-Membres de faire connaître leurs observations sur le dossier initial. C'est dans ce cadre que la DGCCRF a sollicité l'avis de l'Anses.

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) ».

L'expertise collective a été effectuée par le Groupe de Travail (GT) "Biotechnologie", réuni le 19 septembre 2013. L'évaluation du dossier se base sur les lignes directrices de

l'EFSA¹ et sur les éléments complémentaires jugés nécessaires par les experts du GT Biotechnologie.

3. ANALYSE DU GT

Information générale

Le cotonnier est une plante du genre *Gossypium* appartenant à la famille des Malvacées. Les cotonniers sont des plantes des régions sub-tropicales à tropicales dont les fruits sont des capsules contenant des graines velues. En Europe, la culture des cotonniers se concentre en Espagne et en Grèce. Les produits d'importation sont dérivés de la graine, principalement l'huile destinée à l'alimentation humaine et le tourteau destiné à l'alimentation animale.

Ce dossier est une première demande d'autorisation de mise sur le marché pour l'alimentation humaine et animale du cotonnier génétiquement modifié portant l'événement MON88701 et de ses produits dérivés; elle ne concerne pas sa mise en culture. Les cotonniers MON88701 ont été génétiquement modifiés afin d'introduire dans leur génome :

- le gène *dmo* codant la dicamba mono-oxygénase qui déméthyle le dicamba et confère la tolérance au dicamba
- le gène *bar* code la phosphinothricine acétyl transférase et confère la tolérance au glufosinate ammonium.

Il convient de rappeler que si ce cotonnier venait à être importé, il devrait satisfaire à la réglementation relative à l'utilisation des produits phytosanitaires sur ce type de plantes. Les sections, telles que définies dans le formulaire de commentaires de l'EFSA, sont reprises ci-dessous.

A. Identification et caractérisation du danger

A.1 Information relative à la plante parentale.

La transformation génétique a été réalisée sur la variété non transgénique Coker 130.

A.2 Caractérisation moléculaire

A.2.1 Information relative à la modification génétique.

A.2.1.1 Description des méthodes utilisées pour créer la modification génétique

Le cotonnier MON88701 a été obtenu par agrotransformation des hypocotyles de cotonniers à l'aide d'*Agrobacterium tumefaciens*, souche ABI contenant un plasmide portant lui-même l'ADN-T à transférer.

La plante initiale transformée (R0) a été autofécondée afin d'obtenir une lignée homozygote (R1) stable. Ces plantes ont été sélectionnées sur la présence d'un ADN-T et la tolérance aux deux herbicides : dicamba et glufosinate ammonium.

A.2.1.2 Source et caractérisation des acides nucléiques utilisés pour la transformation.

L'ADN-T inséré dans le cotonnier MON88701 est constitué des cassettes d'expression des gènes *dmo* et *pat*.

Le gène *dmo* provient d'une bactérie du sol, *Stenotrophomonas maltophilia* et code une enzyme qui déméthyle le dicamba. Le gène *dmo* introduit est un gène synthétique dont

¹Guidance for risk assessment of food and feed from genetically modified plants, The EFSA Journal 2011; 9(5): 2150.

Guidance document of the scientific panel on Genetically Modified Organisms for the risk assessment of genetically modified plant, The EFSA Journal 2006; 99, 1-100.

l'usage des codons est optimisé. Les séquences régulatrices accompagnant la séquence codante sont le promoteur du PC1SV (Peanut Chlorotic Streak Caulivirus), la séquence leader du TEV (Tobacco Etch Virus), la séquence CTP2 (Chloroplaste Transit Peptide du gène *shkG* d'*Arabidopsis thaliana*) et la séquence 3' non traduite du gène E6 (de *G. barbadense*, coton).

Le gène *bar*, provenant de la bactérie *Streptomyces hygroscopicus*, code la protéine PAT. Les séquences régulatrices sont le promoteur de l'ARN 35S du virus CaMV, la séquence leader Hsp70 (du gène *DnaK* de *Petunia hybrida*) et la séquence 3' non traduite du gène *nos* (nopaline synthase de *A. tumefaciens*).

A.2.1.3 Nature et source du vecteur utilisé incluant les séquences nucléiques destinées à être insérées.

Le plasmide de transformation est un vecteur binaire de 9400 pb. Il porte les deux cassettes d'expression entre les bordures droite et gauche de l'ADN-T, deux origines de réplication (*oriV* et *ori-pBR322*) pour la réplication dans les bactéries, le gène *aadA* pour la sélection des bactéries transformées, une séquence répresseur du nombre de copies du plasmide chez *E. coli*.

A.2.2 Information relative à la plante GM

A.2.2.1 Description générale des caractères et des caractéristiques introduits ou modifiés

Deux caractères de résistance à deux herbicides distincts (dicamba et glufosinate ammonium) ont été introduits dans les cotonniers MON88701. Le cotonnier MON 88701 doit permettre un meilleur contrôle des adventices de la pré-émergence jusqu'à 7 jours avant la récolte grâce à la tolérance au dicamba et de l'émergence jusqu'au début de la floraison grâce à la tolérance au glufosinate.

Les cotonniers MON88701 expriment les gènes codant les protéines suivantes :

- la **Dicamba Mono-Oxygénase**, une oxygénase de type Rieske à fer non hémunique, une des composantes d'un système redox transférant les électrons du NADH pour catalyser la déméthylation d'un accepteur d'électrons, dans ce cas le dicamba. La DMO catalyse donc la dé-méthylation du dicamba et produit le 3,6-dichloro-acide salicylique (DCSA) et le formaldéhyde. Afin de cibler DMO dans les chloroplastes, où sont localisées les enzymes endogènes fournissant les électrons pour la réaction, un peptide signal chloroplastique (CTP) d'*A. thaliana* (EPSPS) a été ajouté dans la construction.
- la **Phosphinothricine Acétyl Transférase** (PAT), acétyle le glufosinate (D et L formes de L-phosphinothricine) pour produire du N-acétyl glufosinate, sans activité herbicide. L'activité herbicide de la L-phosphinothricine provient de sa faculté à se lier à la glutamine synthase, enzyme indispensable à l'assimilation de l'azote par la plante. Le gène *pat* a été inséré par transformation dans de nombreuses plantes génétiquement modifiées.

La protéine DMO exprimée dans le cotonnier comprend 9 acides aminés supplémentaires en N-terminal (qui correspondent à une partie du peptide signal de localisation chloroplastique) et une leucine additionnelle en position 2 par rapport à la DMO de *S. maltophilia*.

A.2.2.2 Information sur les séquences effectivement insérées/supprimées ou altérées.

L'analyse moléculaire du cotonnier MON88701 a été réalisée par *Southern Blot*. Les résultats obtenus montrent une insertion unique de l'ADN-T. Aucune séquence du squelette plasmidique n'a été retrouvée dans le génome du cotonnier MON88701.

Des analyses complémentaires par PCR et séquençage ont été réalisées afin de déterminer la séquence de l'insert et des séquences de jonctions ADN-T/ ADN génomique (environ 1kb de séquences en 5' et en 3' de l'insert ont été déterminées).

Les analyses de ces séquences montrent que :

- l'ADN-T intégré est bien identique à celui du plasmide (aucune délétion et mutation) ;
- une délétion de 123 pb de l'ADN génomique du cotonnier est observée au point d'insertion ;
- l'insertion ne semble pas être située au niveau d'une séquence transcrite (analyses BLASTn et BLASTx).

L'analyse bioinformatique des données de séquence correspondant aux régions en bordure révèle des ORF (open reading frame ou phase de lecture ouverte) potentielles au niveau des jonctions et dans l'ADN-T. L'analyse *in silico* de ces ORF ne permet pas de mettre en évidence d'homologies avec des peptides ou des protéines connues pour leurs propriétés toxiques ou allergènes répertoriées dans les bases de données² dans leur version de 2012.

A.2.2.3 Information sur l'expression des séquences modifiées ou insérées

Les niveaux d'expression des protéines DMO et PAT ont été mesurés par des tests ELISA dans différents tissus du cotonnier MON88701. Les échantillons proviennent de plantes cultivées aux champs en 2010 sur 8 sites des Etats-Unis, traitées ou non traitées par les deux herbicides.

Les niveaux d'expression des 2 protéines sont respectivement de 21 (\pm 5) et de 6,6 (\pm 1,1) μ g/g de poids sec pour DMO et PAT dans des graines de plantes traitées. Les quantités mesurées ne varient pas selon que les plantes sont traitées ou non traitées (tableau 1).

Tableau 1 : Concentrations moyennes des protéines DMO et PAT (en μ g/g de poids sec) dans les graines de cotonnier MON88701 à maturité.

Cotonniers	DMO (écart type) Valeurs min-max	PAT (écart type) Valeurs min-max
MON88701 traité	21 (5.0) 8,9-33	6,6 (1,1) 5,2-9,6
MON88701 non traité	18 (4.1) 11-27	6,3(1,3) 4,0-9,1

A.2.2.4 Stabilité génétique de la séquence insérée ou modifiée et stabilité phénotypique de la plante GM.

Les profils d'hybridation ont été établis par *Southern Blot* sur l'ADN génomique de feuilles provenant de plantes de 5 générations (R2 à R6) d'autofécondation. Les profils sont identiques indiquant que l'évènement d'intégration est stable.

L'analyse de la ségrégation de l'ADN-T par PCR et du caractère de tolérance au glufosinate ammonium montre que les caractères suivent une ségrégation selon les lois mendéliennes pour un locus unique d'insertion.

² Comparaison par alignement FASTA avec les bases de données TOX 2012, PRT 2012 et AD 2012. AD_2012 =1 603 séquences d'allergènes, de gliadines et de gluténines ; PRT_2012 24731719 séquences répertoriées au NCBI, TOX_2012 = 12 866 séquences sélectionnées dans PRT_2012.

A.2.3 Conclusion

Les informations moléculaires présentées dans le dossier pour caractériser l'événement de transformation intégré dans le cotonnier MON88701 ne soulèvent pas de questions particulières. Elles ne sont pas évocatrices d'un risque pour le consommateur des produits dérivés du cotonnier portant l'événement MON88701.

A.3 Evaluation comparative

A.3.1 Critères de sélection des comparateurs

Pour cette analyse, le cotonnier testé portant l'événement MON88701 est la lignée Coker 130 initialement transformée et ayant subi 6 cycles d'autofécondation. Le témoin comparateur est la lignée Coker 130. Neuf variétés commerciales ont également été intégrées dans les analyses. Les caractéristiques du plan d'expérience suivent les recommandations de l'EFSA.

A.3.2 Expérimentation en champ : dispositif expérimental et analyse statistique

A.3.2.1 Dispositif expérimental

La variété transgénique MON 88701, la variété contrôle (Coker 130) ainsi que neuf variétés commerciales (4 par site) ont été cultivées sur 8 sites aux Etats-Unis en 2010 avec quatre répétitions sur chaque site selon un plan d'expérience en blocs randomisés. La variété transgénique a été cultivée sur chaque site avec 2 modalités de traitement :

- sans traitement herbicide (NT, non traité) ;
- avec un traitement herbicide avec du dicamba et du glufosinate (T, traité).

A.3.2.2 Analyse statistique

Les données du cotonnier MON 88701 (NT ou T) sont comparées à celles du témoin par des tests de différence et aux variétés commerciales par des tests d'équivalence. Pour conduire ces tests, une ANOVA globale a été réalisée avec un modèle linéaire mixte incluant :

- un effet fixe « génotype » (indiquant s'il s'agit de l'OGM traité, non traité, du témoin ou des variétés commerciales)
- un effet aléatoire « site »,
- un effet aléatoire « bloc dans site »,
- un effet aléatoire « variété commerciale »,

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 tests d'équivalence consistent à comparer la composition de la graine de cotonnier transgénique aux gammes calculées à partir des variétés commerciales incluses dans l'expérimentation.

Le modèle statistique utilisé, qui inclut un effet fixe « génotype » et un effet aléatoire « variété commerciale », correspond à celui proposé par l'EFSA.

A.3.3 Analyse de composition

L'analyse de composition a porté sur 65 composés mesurés dans les graines sans duvet. Les composés mesurés sont ceux classiquement évalués dans les graines de cottonniers (OCDE, 2009³). Il s'agit des macroéléments (cendres, lipides, humidité, protéines, hydrates de carbones et calories par calcul), les fibres (neutres, brutes et totales), 18 acides aminés, 22 acides gras, 9 minéraux (Ca, Cu, Fe, Mg, Mn, P, K, Na, Zn), la vitamine E et les facteurs antinutritionnels : gossipol total et libre, les acides gras cyclopropénoïdes (acide dihydrosterculique, acide malvanique et acide sterculique).

³ OCDE, 2009. Consensus document on compositional considerations for new varieties of cotton (*Gossypium hirsutum* and *Gossypium Barbardense*): Key foods and feed nutrients and antinutrients, 2009, ENV/JM/MONO(2004)16.

Parmi les 65 composés mesurés, 52 sont au dessus de la limite minimale de détection et permettent une analyse statistique.

Les résultats des tests statistiques ont été interprétés selon l'approche décrite par l'EFSA (2010) en classant les variables en 4 catégories selon les résultats du test d'équivalence et en 7 types en combinant avec les résultats des tests de différence.

Résultats

MON88701 traité

4 composés sont à la fois non équivalents et différents : hydrates de carbones, les cendres et deux critères fibres (neutres et totales). Les différences entre MON88701 et le témoin sont inférieures à 6%.

MON88701 non traité

5 éléments sont à la fois non équivalents et différents : hydrates de carbones, cendres ainsi que trois critères de fibres : brutes, neutres et totales. De même, les différences entre le MON88701 et le témoin sont faibles (inférieures à 5%).

Enfin, qu'il s'agisse de MON88701 traité ou non traité, il n'est pas possible de conclure au test d'équivalence et au test de différence (en raison du manque de variabilité entre les variétés commerciales) pour les composés suivants : lysine, méthionine, fer et sodium.

Les facteurs antinutritionnels (gossypol et acides gras cyclopropénoïdes) sont classés en catégorie I pour l'équivalence c'est-à-dire que la plante GM est équivalente aux variétés commerciales.

A.3.5 Effets de la transformation de la plante en sous-produits

Aucune analyse de composition n'a été réalisée sur les produits dérivés de la graine de cotonnier. Les procédés de trituration des graines dérivées de MON 88701 ne seront pas différents de ceux utilisés pour les graines conventionnelles.

A.3.6 Conclusion

La composition du MON 88701, à la fois traité et non traité aux herbicides dicamba et glufosinate ammonium a été comparée au témoin isogénique et à celle de plusieurs variétés de cotonnier conventionnel, en accord avec les lignes directrice de l'EFSA. Pour quelques composés mesurés (hydrates de carbones, fibres, cendres), il n'est pas possible de conclure à l'équivalence entre la variété MON88701 et les variétés commerciales ; ces composés ne présentent pas de danger en alimentation humaine ou animale.

A.4 Evaluation toxicologique

A.4.1 Lignes directrices normalisées des tests de toxicité

Les études toxicologiques ont été réalisées selon les protocoles et les méthodes OCDE en suivant les bonnes pratiques de laboratoire décrites dans la directive 2004/10/EC21.

A.4.2 Evaluation des protéines nouvellement produites

L'évaluation toxicologique porte sur les protéines DMO (Dicamba mono-oxygénase) et PAT (phosphinothricine acétyl transférase) dont la présence résulte de la transformation :

- La protéine DMO est une oxygénase de type Rieske à fer non hémique répandue dans les bactéries et les plantes, possédant 2 domaines catalytiques hautement conservés chez les bactéries et les végétaux et présentant une identité de séquence avec les oxygénases bactériennes, les protéines végétales (canola, maïs, riz, soja) notamment celles impliquées dans le métabolisme de la chlorophylle.
- La protéine PAT : identique aux protéines PAT présentes dans les plantes génétiquement modifiées résistantes au glufosinate (coton, maïs, colza, riz, soja, betterave) dont la sécurité a été largement étudiée

Caractérisation structurale, biochimique et fonctionnelle

Les équivalences entre les protéines DMO et PAT produites par *E Coli* et celles provenant du cotonnier MON88701 ont été démontrées (par électrophorèse SDS PAGE, analyse de séquences de peptides internes et N-terminal, immuno-réactivités, absence de glycosylation, activités enzymatiques).

Considérant l'équivalence entre les protéines DMO et PAT du cotonnier MON88701 et celles produites par *E. coli*, l'utilisation de la source microbienne des deux protéines apparaît justifiée pour les tests *in vitro* et les essais de toxicité aiguë.

Analyse des activités enzymatiques des protéines

Aucune interaction de ces protéines avec les autres constituants de la plante n'est attendue compte tenu de leur spécificité pour leur substrat.

Pour DMO : la protéine DMO présente une forte spécificité pour le Dicamba en rapport avec le mécanisme d'interaction impliquant un radical carboxylate et le chlore au niveau du site actif. Les interactions potentielles avec les constituants endogènes des plantes et des eucaryotes sont considérées peu probables compte tenu de la faible présence de composés chlorés de structure similaire au Dicamba dans ces organismes.

Un essai *in vitro* pour tester l'activité de la protéine DMO sur une série de constituants du cotonnier, du maïs et du soja de structure analogue au dicamba (acide o-anisique, acide vanillique, acide syringique, acide férulique) ne met pas en évidence de produits d'oxydation, révélateur d'une activité de l'enzyme sur ces substrats.

De même, l'interaction de la protéine DMO avec plusieurs produits phytosanitaires a aussi été déterminée *in vivo* sur des plantes cultivées en serre. Aucun des cotonniers exprimant la DMO ne présentent de différences par rapport à leurs témoins non transgéniques sur les neuf produits testés représentant 8 familles d'herbicide à mode d'action différent.

Pour PAT: la protéine PAT présente une forte spécificité pour le glufosinate ammonium. *In vitro*, on observe aucune inhibition de l'acétylation du glufosinate par la protéine PAT en présence d'autres acides aminés (20 acides aminés testés) ou de L-glutamate (analogue du glufosinate); de plus l'affinité de la protéine PAT est 30 fois plus forte pour la L-phosphinothricine que pour les autres analogues présents dans la plante.

Recherche bioinformatique d'homologies

Une analyse FASTA d'alignement de séquences utilisant les banques de données actualisées⁴ ne met en évidence aucune homologie de séquence entre les protéines DMO et PAT et les allergènes et les toxines connues. La recherche de correspondance de courts fragments peptidiques (8 acides aminés) entre les protéines DMO et PAT et les protéines de la banque AD_2012 n'a donné aucun résultat positif, il en est de même pour la recherche de similarité structurale avec celles de la banque PRT_2012.

Stabilité des protéines

Les deux protéines perdent leur activité enzymatique dès 55°C sachant que les étapes de trituration de la graine impliquent des traitements à plus de 100°C. Les protéines DMO et PAT nouvellement exprimées dans le cotonnier MON 88701 restent intactes à pH neutre et acide et sont dégradées en présence d'enzymes protéolytiques.

Etudes de toxicité in vivo

Deux études de toxicité aiguë par administration unique sont présentées et les conclusions sont les suivantes :

⁴ AD_2012 =1603 séquences d'allergènes, de gliadines et de gluténines ; PRT_2012 24731719 séquences répertoriées au NCBI, TOX_2012 = 12866 séquences sélectionnées dans PRT_2012.

- La protéine DMO n'induit ni toxicité ni mortalité chez la souris suite à une administration unique de 283 mg / kg p.c. et observation pendant 14 jours pour les deux sexes par voie orale (gavage).
- La protéine PAT n'induit ni toxicité ni mortalité chez la souris suite à une administration unique de 1086 mg / kg p.c. et observation pendant 14 jours pour les deux sexes par voie orale (gavage).

Considérant une exposition humaine négligeable aux protéines nouvellement exprimées dans le coton MON88701, les antécédents d'utilisation sûre de ces protéines et des organismes sources, l'absence d'homologie structurelle et fonctionnelle de ces protéines avec des toxines connues, leur dégradation rapide dans les milieux simulant le tube digestif, leur désactivation par le chauffage et l'absence de toxicité aiguë, le pétitionnaire considère qu'un essai de toxicité orale d'une durée de 28 jours n'est pas nécessaire..

A.4.3 Evaluation des nouveaux constituants autres que les protéines
Sans objet pour le cotonnier MON88701.

A.4.4 Evaluation des constituants des denrées alimentaires et aliment pour animaux dont les niveaux sont altérés
Sans objet pour le cotonnier MON88701.

A.4.5 Evaluation de l'aliment dérivé de plante GM (denrées alimentaires et/ou aliments pour animaux)
Le pétitionnaire considérant d'une part que la composition du cotonnier MON 88701 ne diffère pas de celle des variétés conventionnelles et d'autre part que l'innocuité des 2 protéines nouvellement exprimées est démontrée, aucune étude toxicologique n'a été réalisée avec un aliment issu des cotonniers MON88701.

A.4.6 Conclusion
L'évaluation de la sécurité des protéines DMO et PAT ne met pas en évidence d'éléments permettant de conclure que ces protéines ont un effet toxique sur la santé humaine et animale.
Toutefois, les informations toxicologiques sont insuffisantes en l'absence d'une étude de toxicité sub-chronique de 90 jours sur rongeur avec l'aliment issu du cotonnier MON88701. Ainsi, le risque potentiel lié à la consommation d'aliments issus du cotonnier MON88701 ne peut être rigoureusement évalué.

A.5 Evaluation de l'allergénicité

A.5.1 Evaluation de l'allergénicité des protéines nouvellement produites
L'approche préconisée par le Codex 2009 et l'EFSA (poids de la preuve) a été suivie pour évaluer l'allergénicité des protéines présentes dans le cotonnier transgénique MON88701.

Origine des protéines

La protéine DMO est codée par un gène de *Stenotrophomonas maltophilia*, bactérie à Gram négatif très répandue dans l'eau et le sol. La protéine PAT est codée par le gène *bar* de *Streptomyces hygroscopicus*, bactérie très répandue dans les sols.

Recherche d'homologies avec les allergènes connus

Une recherche d'homologies de séquences effectuée sur la totalité de la séquence, sur une fenêtre glissante de 80 résidus et sur une fenêtre glissante de 8 résidus (recherche des régions épitopiques), utilisant l'algorithme FASTA vis à vis de la banque d'allergènes AD_2012⁴ et le programme FARRP, ne montre aucune homologie globale ou locale de la séquence de la protéine DMO et de la protéine PAT avec des allergènes.

Tests in vitro simulant les fluides gastriques et intestinaux.

Les protéines DMO et PAT sont rapidement digérées (30 sec) en conditions de digestion gastrique simulée en présence de pepsine et en condition de digestion intestinale simulée en présence de pancréatine (respectivement 99% et 98,4% de protéine digérée après 5 min d'incubation).

En conclusion, au regard des éléments apportés ci-dessus, le potentiel allergénique des protéines DMO et PAT présentes dans les graines de cotonnier MON88701 peut être considéré comme négligeable.

Il convient de noter que si ces données ne sont pas évocatrices d'un risque allergique particulier pour le consommateur, elles ne suffisent pas, pour autant, à conclure de façon certaine à l'absence d'un potentiel toxique et allergénique mais, qu'en l'état actuel des connaissances, une telle certitude ne pourrait être obtenue pour aucune protéine.

A 5.2. Evaluation de l'allergénicité de l'aliment dérivé de plante GM

L'allergie alimentaire liée à l'introduction des graines de cotonnier dans l'alimentation (farines multicéréales) reste rare.

A.5.3 Propriétés adjuvantes

L'analyse bioinformatique ne montre aucune identité ou homologie de séquence entre les protéines DMO et PAT et des protéines à propriétés adjuvantes, certaines toxines notamment.

Ce résultat suggère que les deux protéines exprimées dans le cotonnier transgénique ne possèdent pas de propriétés adjuvantes.

A.5.4 Conclusion

Sur la base des données et des commentaires fournis par le pétitionnaire, on peut conclure que:

- le potentiel allergénique des protéines DMO et PAT exprimées dans le cotonnier transgénique MON 88701 peut être considéré comme négligeable ;
- l'allergénicité alimentaire du cotonnier transgénique MON 88701 reste très limitée, au même titre que celle du cotonnier non GM ;
- les protéines DMO et PAT exprimées dans le cotonnier transgénique MON 88701 ne présentent pas de propriété adjuvante.

A.6 Evaluation nutritionnelle

A.6.1 Evaluation nutritionnelle des denrées alimentaires dérivées des PGM

La modification génétique n'a pas pour objectif de modifier la composition chimique et les qualités nutritionnelles du cotonnier MON88701. Selon le pétitionnaire, l'analyse comparative de composition démontre que la composition des graines provenant de cotonnier MON88701 est équivalente à celles provenant de cotonnier témoin. Aucune modification de la qualité nutritionnelle des denrées alimentaires dérivées des cotonniers MON88701 n'est attendue. Par conséquent, aucune évaluation nutritionnelle des denrées alimentaires dérivées du cotonnier MON88701 n'est présentée.

A.6.2 Evaluation nutritionnelle des aliments pour animaux dérivés des PGM

Pour les mêmes raisons que dans le point précédent, aucune évaluation nutritionnelle des aliments pour animaux dérivés des cotonniers MON88701 n'est présentée.

A.6.3 Conclusion

Pour les raisons évoquées précédemment et conformément aux LD en vigueur, aucune évaluation nutritionnelle (denrées alimentaires et aliments pour animaux) n'est présentée. La mise en œuvre d'une étude d'alimentarité aurait toutefois permis de mieux apprécier l'équivalence nutritionnelle entre le cotonnier MON88701 et son témoin.

B. Evaluation de l'exposition – consommation/ extension d'emploi

La contribution du cotonnier dans le régime alimentaire des hommes et des animaux a été définie. Ainsi les aliments dérivés du cotonnier consommés par l'homme sont l'huile raffinée, blanchie et désodorisée et dans une moindre proportion le duvet de la graine, en tant qu'ingrédient alimentaire. Considérant qu'il n'y a pas ou peu de protéines dans l'huile et que le duvet est composé de cellulose, l'exposition pour l'homme aux protéines DMO et PAT a été considérée comme négligeable

L'animal lui consomme en majorité des tourteaux déshuilés de graines de cotonnier, la coque et le sous produit d'égrenage (ou le fourrage). Les poulets, les porcs et les vaches laitières consomment un régime contenant respectivement 19%, 13.2% et 15.6% de protéines brutes, ils consommeraient alors 13.4, 4.0 et 6.0 g de protéines/kg p.c. respectivement. Le pourcentage maximum de protéines DMO et PAT concerne le régime de finition des porcs et représente respectivement 0,0027% et 0,0008% (g/g).

4. CONCLUSION DU GROUPE DE TRAVAIL

Concernant la partie moléculaire, l'analyse des éléments présentés permet de caractériser l'événement de transformation MON88701 et n'est pas évocatrice d'un risque pour le consommateur de cotonnier MON88701.

Les résultats de l'analyse de la composition chimique des graines du cotonnier MON88701 mettent en évidence une équivalence pour la plupart des composés mesurés. Pour quelques composés (hydrates de carbones, fibres et cendres), il n'est pas possible de conclure à l'équivalence entre la variété MON88701 et les variétés commerciales, les différences de moyennes entre le cotonnier testé MON88701 et le témoin sont cependant très faibles.

Concernant l'évaluation de la sécurité de consommation des produits dérivés du cotonnier MON88701, l'analyse des données fournies sur les deux protéines nouvellement introduites ne met pas en évidence d'éléments qui pourraient permettre de conclure à un effet toxique dû à la présence de ces protéines.

Toutefois, en l'absence d'une étude de toxicité sub-chronique de 90 jours sur rongeur avec l'aliment, le risque potentiel lié à la consommation d'aliments issus du cotonnier MON88701 ne peut être rigoureusement évalué.

De plus, la mise en œuvre d'une étude d'alimentarité sur animaux cibles aurait permis de mieux apprécier l'équivalence nutritionnelle entre le cotonnier MON88701 et son témoin.

5. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de la sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail adopte les conclusions du Groupe de travail « Biotechnologie ». Sur la base du dossier initial disponible dans les délais prévus, l'Agence émet un avis défavorable à la demande d'autorisation de mise sur le marché, au titre du règlement (CE) n°1829/2003, du cotonnier génétiquement modifié MON87701, développé pour être tolérant à certains herbicides.

Le directeur général

Marc Mortureux

MOTS-CLES

OGM, Cotonnier, MON87701, PAT, DMO, tolérance au glufosinate ammonium, tolérance au dicamba.