

HAUT CONSEIL DES BIOTECHNOLOGIES

COMITE SCIENTIFIQUE

Paris, le 5 mars 2014

AVIS

en réponse à la saisine¹ du 7 novembre 2013,
de Madame Marie-Christine Blandin,
relative à l'article de Snell *et al.* (*Food and Chemical Toxicology*, 2012).

Le Haut Conseil des biotechnologies (HCB) a été saisi le 7 novembre 2013 par Madame la Sénatrice Marie-Christine Blandin, en vertu de l'article L531-3 du code de l'environnement, d'une demande d'avis relative à l'article de Snell *et al.*, intitulé « *Assessment of the health impact of GM plant diets in long-term and multigenerational animal feeding trials: A literature review* », publié dans la revue *Food and Chemical Toxicology* (Snell *et al.*, 2012).

Pour répondre aux questions de la saisine, le Comité Scientifique (CS) du HCB a constitué un groupe de travail *ad hoc*². A la suite du compte-rendu de ce dernier, le CS du HCB a procédé à l'examen du projet de réponse le 25 février 2014 sous la présidence de Jean-Christophe Pagès.

¹ La saisine est reproduite dans l'Annexe 1.

² La composition du CS ainsi que les experts du groupe de travail *ad hoc* sont indiqués dans l'Annexe 2.

TABLE DES MATIERES

1. INTRODUCTION ET ELEMENTS DE CONTEXTE	3
1.1. HCB ET EXPRESSION DES CHERCHEURS.....	3
1.2. PLACE DE LA LITTERATURE SCIENTIFIQUE DANS L'EXPERTISE REGLEMENTAIRE.....	3
1.3. OBJET DE LA SAISINE	4
2. REPONSE A LA PREMIERE QUESTION DE LA SAISINE	4
3. REPONSE A LA DEUXIEME QUESTION DE LA SAISINE	5
4. REPONSE A LA TROISIEME QUESTION DE LA SAISINE	5
5. RESUME	6
6. BIBLIOGRAPHIE	7
ANNEXE 1 : SAISINE	8
ANNEXE 2 : ELABORATION DE L'AVIS.....	10

1. Introduction et éléments de contexte

Comme le rappelle l'introduction de la lettre de saisine de Madame la Sénatrice MC Blandin, la publication controversée des travaux de l'équipe du Dr GE Séralini³ a interrogé nos concitoyens en matière de toxicologie [2], cette publication a depuis été retirée par l'éditeur du journal qui l'avait publiée [3]. La saisine aborde plusieurs aspects qui ont trait tout à la fois à des questions scientifiques et à des considérations plus vastes, qui concernent les rapports entre science et société. Ainsi, avant d'aborder les questions spécifiques de la saisine, le bureau du HCB a souhaité que soient précisés plusieurs points touchant aux modalités de travail et au matériel utilisé par le CS du HCB pour la construction de ses avis, ainsi que des considérations générales de mise en contexte.

1.1. HCB et expression des chercheurs

Dans la saisine, il est fait mention de l'intervention du Dr A Ricroch lors d'une journée d'auditions organisée par l'OPECST. A ce sujet, le CS du HCB souhaite indiquer qu'il n'a pas pour mission de commenter les prises de paroles publiques des chercheurs. Celles-ci relèvent avant tout de choix personnels, de questions de déontologie professionnelle et d'une éthique en relation avec une perception propre du rôle social du chercheur. Le CS du HCB ne peut retracer l'ensemble des manifestations publiques dans lesquelles un chercheur est amené à s'exprimer. De plus, dans ces circonstances, les choix de communication opérés ne sont pas du même ordre que ceux associés à un travail scientifique soumis à évaluation, ce qui peut en rendre l'analyse essentiellement spéculative. Enfin, pour les articles de presse, le chercheur n'a pas la maîtrise du travail éditorial de retranscription ou de mise en contexte, qui est de la responsabilité du journaliste⁴.

1.2. Place de la littérature scientifique dans l'expertise réglementaire

- Apport de la littérature scientifique à l'expertise

Dans le cadre de l'analyse de risque, domaine d'expertise du CS du HCB, l'utilisation des articles publiés dans les journaux scientifiques a une place particulière. Ces articles répondent à une méthodologie de travail qui n'est pas nécessairement du même type que celle, très codifiée, que le CS du HCB trouve dans les dossiers réglementaires. Ces différences sont en général mal appréciées par les non spécialistes, voire par les chercheurs académiques non formés à l'évaluation pratiquée par les agences d'évaluation ou par les comités d'experts. Les articles issus des journaux spécialisés sont analysés par la communauté scientifique en suivant un long processus de validation des données⁵. Cette validation peut reposer sur la prise en compte des résultats *via* la construction de modèles expérimentaux nouveaux et, parfois, sur la reproduction des résultats par d'autres équipes. Ainsi, en dehors des urgences sanitaires pour les questions qui intéressent le HCB, le temps de la vie scientifique ne se superpose pas à celui des agences et comités qui travaillent dans le cadre d'études réglementaires, quand bien même les avancées de la science peuvent contribuer à la structuration et aux évolutions des textes qui règlent cette expertise. Dans le domaine de compétence du HCB, les études scientifiques issues du secteur de la recherche publique sont donc analysées en tant que telles ; elles ne sont pas un substitut, ni ne remplacent les études réglementaires réalisées selon les bonnes pratiques et qui sont une obligation constitutive du dossier.

- Mode d'intégration de la littérature scientifique à l'expertise

La presse grand public s'est récemment faite l'écho de questions qui animent la communauté scientifique. Celles-ci concernent la recevabilité des études publiées, qui est en particulier fragilisée par la faiblesse de l'analyse statistique de certaines publications (pour revue, voir par exemple [4]). A cela s'ajoutent d'autres questions structurelles que le CS du HCB ne peut aborder ici et qui pourraient faire l'objet d'une étude transdisciplinaire spécifique⁶. Mais, si reconnaître cette situation est une

³ Le CS du HCB et l'ANSES avaient été saisis sur cette publication par les pouvoirs publics [1].

⁴ Le chercheur reste néanmoins libre de demander un droit de réponse s'il se sent trahi dans l'expression de sa pensée.

⁵ Nous ne détaillerons pas les mécanismes qui jouent ici un rôle fondamental, la revue par les pairs (*peer-reviewing*), la prise en compte du nombre et de la forme des citations ou, le cas échéant, la rétraction des articles.

⁶ Une telle étude pourrait aborder, par exemple, la politique de gestion des fonds de recherche et des mécanismes de promotion des chercheurs. Le fonctionnement des éditeurs, qui sont en compétition, et le développement des revues en accès libre (*open access*) avec ou sans évaluation par les pairs, entraînent un accroissement du nombre des publications qui pose également question.

nécessité, cela ne remet pas nécessairement en cause l'utilisation des publications scientifiques par les comités d'experts dans le cadre de l'examen d'un dossier réglementaire, cela implique néanmoins que l'expertise soit plurielle et précise la contribution des données au champ étudié.

1.3. Objet de la saisine

Les questions posées dans la présente saisine se rapportent à la publication de Snell et collaborateurs : « *Assessment of the health impact of GM plant diets in long term and multigenerational animal feeding trials: A literature review* » [5]. Dans le cadre de cet avis, le CS du HCB rappelle que la publication de Snell et collaborateurs est une analyse d'articles présentée sous la forme d'une revue bibliographique. Aussi, le travail effectué par le CS du HCB n'est pas strictement du même ordre méthodologique que celui produit pour l'étude d'un article rapportant des résultats expérimentaux.

2. Réponse à la première question de la saisine

Dans la première question de la saisine (voir saisine en Annexe 1), il est demandé au CS du HCB de qualifier le type de revue auquel correspond l'article de Snell et collaborateurs, en particulier s'il s'agit d'une méta-analyse⁷ ou d'une « *systematic review* » (revue systématique), comme celles par exemple de la collaboration Cochrane⁸.

Snell et collaborateurs utilisent l'expression « *literature review* » dans le titre. Dans le résumé, la description des méthodologies et dans la discussion, il est fait mention d'une « *systematic review* » (4 occurrences dans l'article) et d'une « *meta-analysis* » (une occurrence dans le chapitre des méthodes)⁹. Ailleurs dans le texte, la mention simple de « *review* » (7 occurrences) est la plus fréquente.

Les revues qui répondent aux critères définis par la collaboration Cochrane sont une forme particulière de « *systematic review* » : elles visent à répondre à une question très ciblée en santé humaine et dans le domaine des tests diagnostics. Ces revues sont rédigées par des équipes pluridisciplinaires internationales selon une méthodologie statistique rigoureuse pour répondre, le plus souvent, à la question de l'efficacité d'un traitement médicamenteux. Ainsi, les critères de jugement sont définis pour évaluer la réalité d'un effet attendu à partir des données de la littérature. La méthodologie employée n'a pas été conçue pour détecter des effets inattendus, en particulier sur des nutriments entiers¹⁰. Pour cette question, les lignes directrices de l'EFSA restent une référence [6].

Snell et collaborateurs ont étudié 24 publications hétérogènes portant sur une grande variété de plantes, d'espèces animales, de traits génétiques (transgènes) et de cibles biologiques. Cette diversité est peu compatible avec une « *systematic review* » au sens de l'EFSA [7], qui implique la formulation d'une ou plusieurs questions précises. Dans ce type d'approche, les articles analysés sont étudiés non pas pour l'ensemble des points qu'ils abordent, comme l'ont fait Snell et collaborateurs, mais pour permettre de répondre à une question formulée clairement et en suivant une méthodologie adaptée. La publication de Snell et collaborateurs n'est pas une « *systematic review* », ni une méta-analyse qui est une forme de « *systematic review* » comprenant une analyse statistique. L'article de Snell et collaborateurs se range donc dans la catégorie des revues de bibliographie, « *literature review* » comme indiqué dans le titre, ou « *narrative review* » selon l'EFSA [7].

⁷ Selon les termes définis par l'EFSA [7], une méta-analyse est une forme de revue systématique qui utilise des outils statistiques pour combiner les résultats d'une série d'études indépendantes.

⁸ <http://www.cochrane.org/cochrane-reviews>. Fondée en 1993, la Collaboration Cochrane est une organisation internationale, indépendante à but non lucratif, elle a pour but d'apporter des informations actualisées de haute qualité sur l'efficacité des interventions thérapeutiques en santé.

⁹ Le terme est également employé dans la discussion pour signifier que les données d'un des articles commentés par Snell et collaborateurs ne seraient pas utilisables dans une méta-analyse.

¹⁰ Les études répertoriées par Snell et collaborateurs ne sont pas des études réglementaires et s'intéressent chacune à des questions différentes de telle sorte que les méthodes de la collaboration Cochrane sont inappropriées.

3. Réponse à la deuxième question de la saisine

La deuxième question reprend une intervention tenue dans le cadre d'une audition publique organisée par l'OPECST (voir la saisine en Annexe 1). Le CS du HCB ne commentera pas les termes utilisés pour qualifier les études répertoriées dans l'article de Snell et collaborateurs ; comme il est rappelé dans l'introduction, cela ne fait pas partie de ses missions.

La deuxième partie de la question porte sur l'utilisation et la validation des données de statistiques dans les articles scientifiques. Les outils statistiques n'ont pas pour objectif de démontrer de façon absolue et définitive l'existence ou l'absence d'un effet lié aux OGM. Une étude ne permet de conclure avec une certaine confiance à l'existence d'un effet que si l'effet observé est considéré comme statistiquement significatif. Par contre, si aucun effet statistiquement significatif n'est observé, l'étude n'autorise pas à conclure à l'absence d'effet. Le choix des outils statistiques est guidé par les questions auxquelles l'étude prétend répondre. Une analyse de puissance permet d'évaluer le risque de ne pas détecter un effet biologiquement significatif. Elle peut alors servir à définir le protocole de l'étude selon la taille de l'effet biologiquement significatif que l'on souhaite caractériser. Une fois l'analyse statistique validée, les conclusions que l'on peut tirer d'une étude reposent sur l'analyse de leur sens biologique.

Snell et collaborateurs ont sélectionné les études par interrogation d'une base de données qu'ils avaient constituée et contenant 32 000 références collectées entre 1996 et 2010, à l'aide des mots-clés : *GM plant, health, long term, multigenerational*. Les articles retenus portent sur une grande variété de plantes (maïs, soja, triticale, riz, pomme de terre), d'événements de transformation (16 « tolérance à un herbicide », 7 « résistance à des ravageurs » et 1 à visée thérapeutique) et d'espèces animales (souris (10), rat (7), poulet (2), et sur plusieurs autres espèces : vache laitière, singe, mouton, chèvre ou saumon). Snell et collaborateurs classent les articles retenus en 12 études de toxicité/alimentarité de long terme (de plus de 90 jours) et 12 études sur plusieurs générations (de 2 à 5 générations). Pour répondre à la saisine, le groupe de travail a examiné les 24 publications sélectionnées.

Pour le CS du HCB, les études répertoriées dans l'article de Snell et collaborateurs sont issues du milieu académique et ne suivent ni le format ni la structuration méthodologique des études réglementaires ; seules les études de Sakamoto *et al.* (2007, 2008) s'approchent de ces exigences. Les études répertoriées sont essentiellement exploratoires, elles ont des objectifs de recherche relativement différents les uns des autres et reposent sur des méthodologies variées. Le CS du HCB a identifié des études observationnelles portant sur quelques paramètres de toxicité ou reflétant la qualité nutritionnelle d'une PGM, des études simplement descriptives de recherche d'effet biologique et enfin, une série d'études difficiles à classer du fait d'une construction peu précise. Sur le plan de l'analyse statistique, et selon les objectifs recherchés, les auteurs des études répertoriées ont mobilisé des outils différents et plus ou moins sophistiqués. Le CS du HCB note, comme le font Snell et collaborateurs, qu'aucune des études rapportées n'intègre un calcul de puissance. Néanmoins, pour les études ne comportant pas de raisonnement inférentiel¹¹, l'analyse de puissance n'a pas lieu d'être. Pour les études qui se fixaient un objectif de mise en évidence d'un effet ou d'une absence d'effet, des analyses statistiques étaient nécessaires. Après examen, le CS du HCB considère que 5 études parmi les 24 auraient pu bénéficier de calculs de puissance ou de tests d'équivalence pour justifier les conclusions avancées par ces études¹². Comme le CS du HCB l'a souvent indiqué dans ses avis, le défaut le plus fréquemment observé en matière de statistiques reste la généralisation de la portée des observations.

4. Réponse à la troisième question de la saisine

La troisième question posée (voir la saisine en Annexe 1) porte sur un extrait de la dernière phrase du résumé (*Abstract*) de l'article de Snell et collaborateurs.

Le CS rappelle qu'en matière de littérature scientifique, le titre et le résumé des publications ne reprennent souvent qu'une partie des données et ne font pas toujours preuve de nuance. C'est

¹¹ Raisonnement qui vise à démontrer une hypothèse à partir de données initiales.

¹² Daleprane *et al.*, 2009b, Brake *et al.*, 2003, Steinke *et al.*, 2010, Domon *et al.*, 2009, Haryu, 2009.

pourquoi, tant dans les activités de recherche que pour l'exercice d'une expertise, c'est la cohérence globale de l'analyse des résultats des articles qui fait sens et donne leur portée aux données publiées.

La question, telle que posée dans la saisine, extrait un fragment de la dernière phrase du résumé ; par construction, elle attribue aux auteurs la fin de phrase comme une revendication. La citation exacte est : « *The studies reviewed present evidence to show that GM plants are nutritionally equivalent to their non-GM counterparts and can be safely used in food and feed.* ». Ainsi, si l'on reprend la phrase entière, et sur un plan strictement sémantique, le premier terme de cette phrase, « *The studies* », pourrait tout aussi bien attribuer aux études rapportées la possible conclusion d'équivalence et de sécurité d'usage. Le CS du HCB reconnaît que la formulation du résumé est ambiguë en laissant à penser que ce pourrait aussi être la conclusion à tirer de cet article. L'ambiguïté n'est pas levée par la reprise de parties de cette phrase dans le chapitre des résultats.

Sur le plan scientifique, le CS du HCB note l'analyse des critiques faites par Snell et collaborateurs, à la fois des méthodologies, expérimentales ou statistiques, et des conclusions tirées par les auteurs des articles référencés. Snell et collaborateurs suggèrent que les faiblesses de ces études proviennent en partie d'un manque de coopération entre les secteurs public et privé, les sociétés qui commercialisent les semences de PGM n'offrant pas systématiquement un accès à ce matériel. Snell et collaborateurs plaident alors pour une amélioration des méthodologies et du processus de sélection des projets qui porteraient sur des études de toxicité et d'alimentarité de PGM, mais aussi pour le développement de techniques complémentaires ou alternatives qui pourraient enrichir les connaissances en toxicologie. En conclusion, Snell et collaborateurs proposent de continuer à soutenir des protocoles de recherches académiques selon des modalités cadrées, pour les méthodes et les statistiques, afin de les rendre exploitables et mieux à même de faire éventuellement évoluer le cadre réglementaire.

Ayant noté ces insuffisances et défauts rédhibitoires remettant en cause la prise en compte de certaines des conclusions des études qu'ils ont analysées, mais en reconnaissant une absence d'effets délétères significatifs, Snell et collaborateurs valident la pertinence des études de toxicité subchronique de 90 jours comme représentatives pour la détection d'effets à une exposition prolongée à une PGM et valident leur équivalence nutritionnelle. Pour le CS du HCB, les défauts des études rapportées ne permettent pas cette généralisation, ni l'utilisation du concept d'équivalence nutritionnelle.

5. Résumé

Le CS du HCB rappelle qu'il n'a pas vocation à porter de jugement sur les propos tenus publiquement par les chercheurs. En réponse aux questions de la saisine, après analyse de l'article de Snell et collaborateurs, le CS du HCB retient :

- Que cette publication n'est pas une « *systematic review* », ni une méta-analyse. Comme indiqué dans le titre de l'article, il s'agit d'une revue bibliographique (« *literature review* » ou « *narrative review* » au sens de l'EFSA [7]).
- Que parmi les études répertoriées par Snell et collaborateurs, aucune ne comporte de calcul de puissance, comme cela est indiqué dans leur revue bibliographique. Néanmoins, selon la question posée dans chaque article, le CS du HCB souligne que ces calculs ne sont pas systématiquement nécessaires (voir le deuxième et le quatrième paragraphe du point 3).
- Que la dernière phrase du résumé aurait nécessité une formulation différente : elle ne reflète pas la totalité de l'analyse scientifique faite par Snell et collaborateurs et elle n'est pas étayée par les données des articles analysés. Si l'analyse de Snell et collaborateurs ne permet pas de valider les études de toxicité subchronique de 90 jours comme systématiquement prédictives d'une absence de toxicité à long terme, l'examen de cette revue bibliographique permet d'avoir une juste appréciation de la portée scientifique des études répertoriées.

6. Bibliographie

1. HCB (2012). Avis du CS du HCB en réponse à la saisine du 24 septembre 2012 relative à l'article de Séralini *et al.* (*Food and Chemical Toxicology*, 2012). (Paris, France), pp. 37.
2. Séralini, G.E., Clair, E., Mesnage, R., Gress, S., Defarge, N., Malatesta, M., Hennequin, D., Spiroux de Vendomois, J. (2012). RETRACTED: Long term toxicity of a Roundup herbicide and a Roundup-tolerant genetically modified maize. *Food and chemical toxicology* 50(11): 4221-4231.
3. Séralini, G.E., Clair, E., Mesnage, R., Gress, S., Defarge, N., Malatesta, M., Hennequin, D., Spiroux de Vendomois, J. (2014). Retracted notice to "Long term toxicity of a Roundup herbicide and a Roundup-tolerant genetically modified maize" [Food Chem. Toxicol. 50 (2012) 4221-4231]. *Food and chemical toxicology*, 63, 244.
4. Puzstai, L., Hatzis, C., Andre, F. (2013). Reproducibility of research and preclinical validation: problems and solutions. *Nature reviews Clinical oncology* 10(12):720-724.
5. Snell, C., Bernheim, A., Berge, J.B., Kuntz, M., Pascal, G., Paris, A., Ricroch, A.E. (2012). Assessment of the health impact of GM plant diets in long-term and multigenerational animal feeding trials: a literature review. *Food and chemical toxicology* 50(3-4):1134-1148.
6. EFSA (2011). Scientific Opinion. Guidance for risk assessment of food and feed from genetically modified plants. *EFSA Journal* 9(5):2150, pp. 37.
7. EFSA (2010). Application of systematic review methodology to food and feed safety assessments to support decision making. EFSA Guidance for those carrying out systematic reviews. *EFSA Journal* 8(6):1637, pp. 90.

Annexe 1 : Saisine

R E P U B L I Q U E F R A N Ç A I S E

Courrier reçu le

21 NOV. 2013



Monsieur Jean-François Dhainaut
Président du Haut Conseil des
Biotechnologies
244 Boulevard Saint Germain
75007 Paris

Paris, le 7 novembre 2013

MARIE-CHRISTINE
BLANDIN

PRESIDENTE DE LA
COMMISSION
DE LA CULTURE, DE
L'EDUCATION ET DE
LA COMMUNICATION

SENATRICE DU
NORD

Monsieur le Président,

En ma qualité de Sénatrice et en vertu de la loi n° 2008-595 du 25 juin 2008, j'ai l'honneur, par la présente, de saisir le Haut Conseil des Biotechnologies :

La publication de l'équipe du Professeur Gilles-Eric Séralini, concernant le maïs NK603 et l'herbicide Roundup, dans la revue *Food and Chemical Toxicology* a déclenché un tollé médiatique et des réactions inhabituellement vives du monde des experts. C'est donc à distance de ces événements, afin de se placer dans un contexte aussi serein qu'il est possible, que cette saisine est proposée.

A l'occasion de cette controverse, il a souvent été mis en avant, en opposition avec les résultats affichés par l'équipe du Professeur Séralini, l'article de Snell et coll. « *Assessment of the health impact of GM plant diets in long-term and multigenerational animal feeding trials : a literature review* » (2012) et dont le résumé se conclut par « *The studies reviewed present evidence to show that GM plants are nutritionally equivalent to their non-GM counterparts and can be safely used in food and feed* ».

De même, dans le rapport de l'OPECST intitulé « *Quelles leçons à tirer de l'étude sur le maïs transgénique NK603 ?* », M. Jean-Yves Le Déaut s'exprime ainsi : « *Madame Ricroch a été co-auteur d'une méta-analyse sur le même sujet qui s'est opposée à l'étude de Gilles-Eric Séralini* » et ce, en présence de deux co-auteurs de cette étude, Mme Ricroch et M. Pascal.

Même si le titre de cette publication ne s'y réfère pas, elle est présentée dans le corps de l'article comme étant une méta-analyse (« *...12 multigenerational studies were finally considered in this meta-analysis* »), de même que lors de l'utilisation publique de ce travail, dont par l'OPECST et l'INRA.

La première question posée au HCB dans le cadre de cette saisine est la suivante : **l'étude de Snell sus-citée peut-elle être considérée comme étant une méta-analyse au sens international tel que défini, par exemple, dans**

15, RUE DE VAUGIRARD - 75291 PARIS CEDEX 06 - TELEPHONE : 01 42 34 48 69 - TELECOPIE : 01 42 34 40 20

www.mariechristineblandin.celiv.fr



la Cochrane Collaboration?

Sinon, cette revue d'articles, peut-elle au minimum être considérée comme une « systematic littérature review » telle que définie par l'AESA en 2010?

A défaut quelle qualification pourrait-on donner à cet article de Snell et al. ?

Par ailleurs, Mme Ricroch affirme « *17 études sur les 24 sont de bonne qualité, c'est à dire qu'elles ont une puissance statistique bonne* » (rapport de l'OPECST p.36).

Ma seconde question sera la suivante : **sur ces 17 études, combien fournissent le calcul de la puissance statistique, dans quel intervalle ces valeurs se situent-elles et peut-on – et sur quels critères - les qualifier de bonnes ?** ».

Enfin, concernant ce même article de Snell et coll., ma troisième question sera : « ***l'affirmation de Snell et coll. selon laquelle cette étude « present evidence to show that GM plants are nutritionnally equivalent to their non-GM counterparts and can be safely used in food and feed » est-elle scientifiquement et sémantiquement justifiée par les données analysées ?*** ».

Vous comprendrez, que ces questions sont essentielles pour améliorer la compréhension que les citoyens peuvent avoir d'un dossier particulièrement difficile à appréhender.

Veillez agréer, Monsieur le Président, l'expression de mes respectueuses salutations.


Marie-Christine Blandin

Annexe 2 : Elaboration de l'avis

Un groupe de travail *ad hoc* a été constitué en réponse à la saisine du 7 novembre 2013, composé d'experts rapporteurs membres du CS du HCB sélectionnés pour leurs compétences dans les disciplines pertinentes pour l'analyse de l'article de Snell *et al.* (2012) :

Dr Avner Bar-Hen, Professeur à l'Université Paris-Descartes, statisticien, Dr Joël Guillemain, pharmacien expert toxicologue, Chargé de cours à l'Université de Tours, Dr Marc Lavielle, Directeur de Recherche à l'INRIA, statisticien, et Dr Rémy Maximilien, Directeur de recherche au CEA, toxicologue. Le groupe de travail était animé par le Dr Jean-Christophe Pagès, Président du CS du HCB, Professeur de biochimie et biologie moléculaire, Praticien hospitalier à la Faculté de médecine de Tours, et par le Dr Jean-Jacques Leguay, Vice-président du CS du HCB, Directeur de recherche du CNRS en biologie et physiologie végétale.

Parmi les articles référencés par Snell *et al.* (2012), l'article de Sakamoto *et al.* (2007)¹³, a été traduit du japonais vers l'anglais par l'entreprise ISHIDA International située à Lyon.

Les experts rapporteurs du groupe de travail ont réalisé une analyse de l'article de Snell *et al.* (2012), chacun dans leur domaine d'expertise et ont proposé un projet d'avis pour discussion par le CS du HCB le 25 février 2014¹⁴. L'avis a été adopté par voie électronique par les membres du CS du HCB le 5 mars 2014.

L'avis définitif a été élaboré par le CS du HCB, sous la présidence du Dr Jean-Christophe Pagès et sous la vice-présidence du Dr Jean-Jacques Leguay. 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 :

Claude Bagnis, Avner Bar-Hen, Yves Bertheau, Pascal Boireau, Denis Bourguet, Bruno Chauvel, François-Christophe Coléno, Denis Couvet, Jean-Luc Darlix, Elie Dassa, Maryse Deguergue, Marion Desquilbet, Hubert de Verneuil, Robert Drillien, Nathalie Eychenne, Anne Dubart-Kupperschmitt, Claudine Franche, Philippe Guerche, Joël Guillemain, André Jestin, Bernard Klonjkowski, Marc Lavielle, Jane Lecomte, Jean-Jacques Leguay, Didier Lereclus, Rémy Maximilien, Antoine Messéan, Alexandre Moatti, Jacques Pagès, Jean-Christophe Pagès, Daniel Parzy, Michel Renard, Catherine Regnault-Roger, Pierre Rougé, Patrick Saindrenan, Annie Sasco, Pascal Simonet, Bernard Vaissière, Jean-Luc Vilotte¹⁵.

Pour le cas spécifique de cette saisine, Madame le Pr. Jane Lecomte, directrice de l'unité Ecologie, Systématique et Evolution, unité de rattachement du Dr Agnès Ricroch qui était co-auteur de la publication étudiée, n'a contribué ni à la discussion, ni à la rédaction du présent avis. Madame le Pr. Catherine Regnault-Roger a indiqué que ses activités à l'Académie d'Agriculture de France la conduisent à rapporter sur de nombreux dossiers en vue d'attribution de prix et médailles et que le Dr Agnès Ricroch a été lauréate, en 2012, du prix de la Fondation Limagrain, conjointement décerné par l'Académie d'Agriculture de France et la Fondation d'entreprise Limagrain. Aucun autre membre du CS n'a déclaré avoir de conflits d'intérêts qui auraient pu interférer avec l'élaboration de cet avis.

La participation à l'élaboration de l'avis n'implique pas que l'avis adopté ait reçu l'assentiment plein et entier de tous les participants mais indique qu'une majorité s'est dégagée en sa faveur, dans la limite des compétences des experts et après exposé de l'ensemble des points de vue.

¹³ L'article de Sakamoto *et al.* (2008) avait, pour sa part, déjà été traduit du japonais vers l'anglais par l'Anses, et est disponible en ligne (<http://www.anses.fr/fr/documents/BIOT2012sa0227Aud3.pdf>).

¹⁴ Membres du CS présents et représentés lors la discussion du projet d'avis en séance du 25 février 2014 : Claude Bagnis, Avner Bar-Hen, Yves Bertheau, Pascal Boireau, Bruno Chauvel, Denis Couvet, Jean-Luc Darlix, Elie Dassa, Maryse Deguergue, Marion Desquilbet, Hubert de Verneuil, Robert Drillien, Claudine Franche, Philippe Guerche, Joël Guillemain, André Jestin, Bernard Klonjkowski, Marc Lavielle, Jean-Jacques Leguay, Didier Lereclus, Rémy Maximilien, Antoine Messéan, Alexandre Moatti, Jean-Christophe Pagès, Daniel Parzy, Michel Renard, Catherine Regnault-Roger, Pierre Rougé, Annie Sasco, Pascal Simonet, Jean-Luc Vilotte.

¹⁵ Composition du CS en vigueur suite au dernier décret de nomination des membres du Comité scientifique du HCB paru le 24 octobre 2013.